H.G Minkwitz

Berlin 1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548917_0078

Qualitative und quantitative Untersuchungen zur Entwicklung der Neuronenstruktur des Hippocampus während der prä- und postnatalen Ontogenese der Albinoratte.

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der
Medizinischen Fakultät des Wissenschaftlichen
Rates der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dipl.-Med. Heinz-Günter M i n k w i t z
geb. am 11.07.1946 in Bischofswerda

Dekan: Prof.Dr.sc.med. G. L i o ß

Gutachter: 1. _____
2. _____
3. _____

Berlin, den

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Danksagung

Herrn Prof.Dr.sc.med. W. KIRSCHE, der mir das Thema der Arbeit überließ und im Rahmen eines Forschungsstudiums die Durchführung der Untersuchungen am Anatomischen Institut der Humboldt-Universität zu Berlin ermöglichte, möchte ich hiermit herzlich danken.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Oberarzt Dr.sc.med. J. WENZEL für seine kontinuierliche Betreuung und wegweisende Beratung verpflichtet.
Allen Mitarbeitern des Anatomischen Institutes, durch deren Hilfe und Unterstützung die Anfertigung dieser Arbeit erst möglich wurde, möchte ich meinen herzlichsten Dank aussprechen. Dies gilt besonders für die sachkundige Mitarbeit von Frau L. HOLZ bei der Erstellung der zahlreichen neurohistologischen Serien und einer großen Anzahl von Zellzeichnungen sowie für die wertvolle Unterstützung von Frau U. ZÜHLKE und Frau D. WACHENSCHWANZ durch die Übernahme der fototechnischen Arbeiten.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung und Problemstellung	1
2.	Material und Methodik	5
3.	Darstellung der Befunde	8
3.1.	Histologische Befunde zur Entwicklung der Hippocampusformation	8
3.2.	Qualitative neurohistologische Befunde zur Entwicklung der Neuronenstruktur im Hippocampus nach GOLGI-Imprägnation	10
3.2.1.	Die normale Struktur ausgereifter efferenter Hippocampusneurone	10
3.2.2.	Die Entwicklung der Pyramidenneurone aus der CA1-Region	13
3.2.3.	Die Entwicklung der Pyramidenneurone aus der CA3-Region	17
3.2.4.	Die Entwicklung der Pyramidenneurone aus der CA4a-Region	20
3.2.5.	Die Entwicklung der multipolaren, efferenten Neurone aus der CA4b-Region	21
3.2.6.	Beispiele zur Entwicklung kurzaxoniger Neurone im Stratum oriens des Hippocampus	23
3.2.7.	Beispiele zur Entwicklung kurzaxoniger Neurone im Stratum pyramidale des Hippocampus	26
3.2.8.	Beispiele zur Entwicklung kurzaxoniger Neurone der Strata radiatum, lacunosum et moleculare des Hippocampus	27
3.2.9.	Beispiele zur Entwicklung kurzaxoniger Neurone aus der CA4b-Region	28

		Seite
3.3.	Zusammenfassende Beschreibung der neuronalen Architektonik im Hippocampus anhand von Frontalschnittschemata aus vier Altersstufen	29
3.3.1.	Hippocampale Neurone im Stadium E 21	30
3.3.2.	Hippocampale Neurone im Stadium P 5	32
3.3.3.	Hippocampale Neurone im Stadium P 10	34
3.3.4.	Hippocampale Neurone im Stadium P 20	36
3.4.	Morphometrische Untersuchungen an Pyramidenneuronen (CA1) aus vier Altersstufen	38
3.4.1.	Die Entwicklung des Spineverteilungsmusters am apikalen Hauptdendriten von CA1-Pyramiden	40
3.4.2.	Die Entwicklung der Dendritenstruktur und des Spineverteilungsmusters der basalen und apikalen Dendritenbereiche von CA1-Pyramidenneuronen	41
3.4.2.1.	Das apikale Dendritenbüschel	42
3.4.2.2.	Die Basaldendriten und apikalen Seitendendriten	44
3.4.2.3.	Die Ausbildung des Verzweigungsmusters	47
3.4.2.4.	Besonderheiten der Spineverteilung an apikalen Seitendendriten	49
3.4.2.5.	Die basalen und apikalen Einzeldendritenfelder	50
3.4.3.	Zusammenfassung der quantitativen Ergebnisse für das gesamte CA-Pyramidenneuron	52
4.	Diskussion	55
4.1.	Diskussion der qualitativen Befunde zur normalen Ontogenese efferenter hippocampaler Neurone	55
4.2.	Diskussion der Ontogenese kurzaxoniger Hippocampusneurone	73

Seite

4.3.	Diskussion der morphometrischen Befunde zur Entwicklung der Dendritenstruktur und des Spineverteilungsmusters an CA1-Pyramidenneuronen	79
5.	Zusammenfassung	93
6.	Tabellen	98
7.	Literatur	106
8.	Abbildungen	
9.	Thesen	

1. Einleitung und Problemstellung

Der Hippocampus gehört als zentrale Struktur des limbischen Systems zu den phylogenetisch alten, archikortikalen Anteilen des Zentralnervensystems. Im Gegensatz zum olfaktorischen System zeigt der Hippocampus in der aufsteigenden Primatenreihe eine progressive Entwicklung (STEPHAN 1967). Der Nachweis der Bedeutung der Ammonshornformation für Lern- und Gedächtnisprozesse (MEISSNER 1966, 1967; MATTHIES 1967, 1973) läßt die klassischen histologischen und GOLGI-Studien (SCHAFFER 1892; CAJAL 1893, 1906; DOINIKOW 1903; LORENTE de NÓ 1934; ROSE 1939;) als Grundlage der heutigen Forschungen noch bedeutsamer erscheinen. Nach SMYTHIES (1967) wird durch die spezielle Verschaltung des Hippocampus in den Bahnen des limbischen Systems eine innere Repräsentation der äußeren Umwelt geschaffen. Das spielt eine entscheidende Rolle bei der Integration sensorischer Afferenzen in komplexe kortikale Prozesse (GREEN 1964). Außerdem ist der Hippocampus für viele emotionelle und vegetative Verhaltensweisen und für das Kurzzeitgedächtnis verantwortlich (DRACHMAN and ARBIT 1966; SMYTHIES 1967; DOUGLAS 1967). Dabei führt der pathologische Ausfall beider Hippocampi zu einer Störung der "zeitlichen Einordnung und Verknüpfung der Erlebnisse und Bewußtseinsinhalte" (HASSLER 1964).

Um zu morpho-funktionellen Aussagen über eine Hirnformation und besonders zu Erkenntnissen über ihre Funktionsausbildung zu gelangen, sind qualitative und quantitative morphologische Untersuchungen zur Ontogenese des entsprechenden Gebietes notwendig. Hierbei kann jedem Entwicklungsschritt

eine bestimmte Funktionsänderung zugeordnet (POLJAKOV 1961) und eine Konzentration auf das Wesentliche ermöglicht werden. Dadurch können aber auch physiologische Vorgänge und pathologische Veränderungen ursächlich festgelegt werden (NOBACK and PURPURA 1961).

POLJAKOV (1971) schrieb: "nach unserer Ansicht liegt dem Grundaufbau aller Nervensysteme von den einfachsten bis zu den kompliziertesten ein allgemeines Prinzip zu Grunde, das für die gesamte tierische Welt universelle Bedeutung hat." Das heißt, daß das Zusammenfügen von Daten aus verschiedenen Tierarten unter Einbeziehung von Studien am Menschen einen wesentlichen Beitrag zum Erkenntnisprozeß darstellt. Aus lichtmikroskopischen Untersuchungen liegen bereits wertvolle Angaben zur ontogenetischen Entwicklung der Hippocampusformation unter anderem vom Schaf (GODINA et Barasa 1964) vom Opossum (HAMEL 1967), von der Fledermaus (BROWN 1967), vom Kaninchen (STENSAAS 1967 a, b, c, d, e, 1968; CVETKOVA 1969) und vom Menschen (HUMPHREY 1966; BOGOLEPOVA 1970, 1971) vor, ergänzt durch die quantitativen Resultate zur Entwicklung der Neuronenstruktur bei der Ratte (ENGELHARDT et al. 1967) und zum Wachstum der Hippocampusformation bei der Maus (KRETSCHMANN und WINGERT 1968). Wesentliche Befunde über die Neurogenese und die Ultrastruktur des Hippocampus lassen sich weiterhin aus autoradiographischen (ANGEVINE 1963, 1965; ALTMAN and DAS 1965 u.a.) und feinstrukturellen Arbeiten (GREEN 1960; BLACKSTAD 1963; HAMLYN 1963; NIKLOWITZ 1964, 1965; IBATA 1968, SCHWARTZ et al. 1968 u.a.) entnehmen.

Nachdem GRAY (1959) die von CAJAL bereits 1891 beschriebenen Dendritenspines elektronenmikroskopisch nachweisen konnte, hat sich gezeigt, daß die GOLGI-Methode die Dendri-

tonstruktur offensichtlich ohne wesentliche Artefakt-Bildung wiedergibt (KIRSCHE 1973 Lit.1) und somit auch für die Klärung von Entwicklungsproblemen mit Erfolg angewandt werden kann. Hieraus erwächst auch die Möglichkeit mit morphometrischen Methoden die reine Beschreibung von Zuständen und Vorgängen zu ergänzen und zu verifizieren. Die datenmäßig erfaßte Durchschnittszelle bildet die Basis für objektive Vergleiche und Modellierungen, kann aber die Darstellung der real in der biologischen Variabilität vorkommenden und funktionierenden Einzelzelle nicht völlig ersetzen. Quantitative Untersuchungen zur Dendritenstruktur und über das Auftreten und die Verteilung der Dendritenspines an zentralen Neuronen erlauben Schlüsse über die phylo- und ontogenetische Differenzierungshöhe und charakterisieren Neuronentypen, deren funktionelle Relevanz und ihr Leistungsniveau (GLOBUS and SCHEIBEL 1967). Große Bedeutung haben in diesem Zusammenhang die dendritischen Spines, da sie das entscheidende rezeptive Strukturelement darstellen und ein signifikantes Merkmal des synaptischen Apparates sind (GLOBUS and SCHEIBEL 1967; SAMSONOV 1967; SCHEIBEL and SCHEIBEL 1968, 1970 Lit.1). So konnten in Ergebnis morphofunktioneller und pathomorphologischer Untersuchungen eindeutige Korrelationen zwischen der Spine-Anzahl und dem Alter sowie der Ausbildung sensomotorischer Funktionen bzw. gestörter Abläufe nachgewiesen werden (SAMSONOV 1967 Lit.1; SCHEIBEL and SCHEIBEL 1968; MARIN-PADILLA 1974). Im Rahmen vergleichend-anatomischer und experimentell-morphologischer Fragestellungen gewinnen daher quantitative Spine- und Dendritenuntersuchungen weiter an Bedeutung.

In der vorliegenden Arbeit werden mit GOLGI-Imprägnationen ontogenetische Entwicklungsvorgänge an Pyramidenneuronen aus dem CA1-, CA3- und CA4a-Gebiet des Hippocampus sowie an multipolaren CA4b-Neuronen (Einteilung in Anlehnung an LORENTE de NÓ 1934) der Albinoratte untersucht. Außerdem werden auch kurzaxonige Neurone aus den genannten Bereichen beschrieben. Im besonderen interessieren neben allgemeinen Wachstumsvorgängen und -kennzeichen die Strukturveränderungen in zeitlicher Folge zueinander sowie in Beziehung zur "funktionellen Reifung". Hippocampale Neurone werden im Ablauf ihrer entwicklungsbedingten Veränderungen untereinander und mit kortikalen Pyramidenneuronen verglichen. Die morphometrische Erfassung der Kenndaten von CA1-Pyramiden verschiedener Altersstufen soll Auskunft geben über die unterschiedlichen Verläufe im Entwicklungsprozeß bestimmter dendritischer Anteile und die Entstehung und Ausprägung definierter Verteilungsmuster im Spinebesatz der Dendriten.

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragen besonders untersucht werden:

1. In welche Entwicklungsetappen läßt sich der Ontogeneseprozeß des Hippocampus untergliedern?
2. Gibt es zeitliche und strukturelle Unterschiede im Ablauf von Differenzierung, Wachstum und Reifung bei Pyramidenneuronen der verschiedenen Regionen des Hippocampus einschließlich der multipolaren Neurone aus CA4b?
3. In welcher Reihenfolge geschieht die dendritische Organisation der Neurone?
4. Sind vergleichbare Entwicklungsvorgänge an den verschiedenen kurzaxonigen Neuronen des Hippocampus feststellbar und in welchem Zusammenhang stehen diese mit der Reifung der langaxonigen Nervenzellen?

5. In welchen Zeiträumen und mit welcher Ausprägung erfolgt die Ausbildung des Spineverteilungsmusters an definierten dendritischen Abschnitten von CA1-Pyramidenneuronen?
6. Läßt sich für bestimmte Teile des dendritischen Systems der Zelle eine besondere, progressive Entwicklung ableiten?
7. Welche Schlüsse lassen sich vom morphologischen Reifegrad auf die Funktionsfähigkeit und das Leistungsniveau des Neurons ziehen?
8. Welche Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten bestehen in der Entwicklung der Spine- und Dendritenstruktur zwischen Pyramidenneuronen des Hippocampus (CA1) und anderen vergleichbaren Nervenzellen?

2. Material und Methodik

Es wurden lichtmikroskopische Untersuchungen an Gehirnen überwiegend männlicher Albinoratten (Stamm Wistar) aus 20 Altersstufen zwischen dem 15. Embryonaltag (im folgenden als E 15 bezeichnet) und dem 20. postnatalen Lebenstag (weiter als P 20 bezeichnet) sowie 3 Monate (M 3) alten Tieren vorgenommen. Zur Neurondarstellung wurden die GOLGI-KOPSCH- und eine modifizierte GOLGI-rapid-Methode mit mehreren Wiederholungen im Wechsel der Osmiumsäure-Bichromat- und Silbernitrat-Lösungen in Anlehnung an MOREST und MOREST (1966) und VALVERDE (1970) angewandt. Soweit wegen der geringen Größe der jüngsten Versuchstiere möglich erfolgte in tiefer Äthernarkose die Fixierung mittels transkardialer Perfusion. Für die Imprägnation von

Gehirnen nach dem 10. Lebenstag erwies sich wegen der helleren Untergrundtönung und einer wenig überlagerten Darstellung die GOLGI-KOPSCH-Methode als die günstigste, während vor allem für embryonales Material nur die GOLGI-rapid-Modifikation überhaupt eine Zelldarstellung ermöglichte. Im Anschluß wurden die Gehirne in Celloidin eingebettet und in Frontalserien von 150 µm Schnittdicke zerlegt. Zusätzlich wurden von einigen Stadien (E 17, E 20, P 1, P 8, P 20) Vorderhirne in BOUIN-Lösung fixiert, nach Paraffineinbettung 8 µm dick geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Zur Auswertung gelangten Schnitte bzw. Serien mit den besten Imprägnationsergebnis im Hippocampus. Für die Dokumentation wurden Übersichts- und Detailaufnahmen mit der MF-Matik des VEB Carl Zeiss-Jena angefertigt und nach Auswahl entsprechend der u.g. Beurteilungskriterien zu Bildtafeln zusammengestellt. Charakteristische Zellen wurden mit dem Zeichengerät nach ABBÉ in 600- bzw. 400-facher Vergrößerung gezeichnet, zu Zellreihen und Frontalschnittschemata kombiniert und fotografisch verkleinert. Für die morphometrische Auswertung wurden von jeweils vier Tieren der Altersstufen E 21, P 5, P 10 und P 20 je acht vollständig imprägnierte Pyramidenneurone der CA1-Region ausgewählt und in 600-facher Vergrößerung gezeichnet.

Folgende Zählungen und Messungen wurden an diesen Neuronen durchgeführt:

1. Die apikalen Hauptdendriten wurden in jeweils 50 µm lange Segmente unterteilt und die sichtbaren Spines, am Perikaryon beginnend, in den aufeinanderfolgenden Segmenten ausgezählt. Dabei wurde nach der Spitzenteilung des Hauptdendriten ungeachtet der Verzweigungen der in etwa gleicher Richtung verlaufende Ast bis zum Ende verfolgt.

2. An allen Dendriten I., II. bis n-ter Ordnung wurden die sichtbaren Spines im Schnittpräparat ausgezählt und die Einzellängen mittels eines Kurvimeters anhand der Zeichnungen bestimmt. Hierbei ist als Länge des apikalen Hauptdendriten nur die Strecke bis zu seiner offensichtlichen Gabelung gemessen worden. Das darauffolgende Dendritengebiet wurde als apikales Dendritenbüschel erfaßt. Als abgeleitete Werte wurden die Spinedichte (Zahl der sichtbaren Spines pro Längeneinheit) und die Summen für die Einzeldendritenfelder der apikalen Seiten- und der basalen Dendriten berechnet. (Als Dendriten I. Ordnung - DI - wurden die unmittelbar von Perikaryon bzw. vom apikalen Hauptdendriten abgehenden Äste bezeichnet, als Dendriten II. Ordnung - D II - diejenigen, die nach dichotomer Teilung aus den DI hervorgehen usw. Als Einzeldendritenfeld wurde das Verzweigungsgebiet aller von einem DI ausgehenden weiteren Dendriten einschließlich des DI selbst benannt).
3. Weiterhin wurde die Anzahl von Dendriten n-ter Ordnung, von Verzweigungspunkten und freien Dendritenendigungen pro Zelle bestimmt. Daraus wurde als Maß des Verzweigungsgrades die Zahl der freien Dendritenendigungen pro Verzweigungspunkt und der Verzweigungsindex (Zahl der freien Dendritenendigungen -fDE- pro DI) berechnet.

Die statistische Auswertung umfaßte die Bestimmung des arithmetischen Mittelwertes und der zugehörigen Standardabweichung, sowie die einfache Varianzanalyse. x)

x) Die Vorbereitung und Durchführung der rechentechnischen Arbeiten danken wir den Mitarbeitern des Rechenzentrums der Akademie für Ärztliche Fortbildung, Berlin.

3. Darstellung der Befunde

3.1. Histologische Befunde zur Entwicklung der Hippocampusformation

Mit der Entwicklung der spezifischen Neuronstruktur gehen im Hippocampus gleichzeitig erhebliche Formveränderungen der Formation als Ganzes vor sich, die an histologischen Hirnschnitten untersucht wurden. Bereits im Stadium E 17 ist neben einer breiten Matrixzone in der medialen Hemisphärenwand die spätere Pyramidenschicht in Form der Kortikalplatte abzugrenzen, doch deutet sich die typische Einrollung des Hippocampus erst an. Migrationsstraßen ziehen aus der Matrix durch die Differenzierungszone zu mehreren Lagen spindeliger Zellkörper mit dunklen Kernen in der Rindenplatte (Abb. 1a, 2a) (Schichteneinteilung nach KIRSCHE 1972). Innerhalb der nächsten Tage beginnt die Einrollung des Hippocampus bedingt durch die Volumenzunahme des Primordium hippocampi (später Gebiet der Fascia dentata) und der Ausdehnung der Kortikalplatte in ventraler Richtung (GONIMA ed SARASA 1964). Die Ausbildung der Fascia dentata zeigt sich zuerst durch eine Zellverdichtung im Primordium hippocampi, wonach im Stadium E 20 bereits deren oberes Blatt erkennbar wird und bei P 1 auch das untere Blatt der Fascia dentata sich ausbildet. Zwischen diesem Gebiet und der CA1-Region entwickelt sich die Fissura hippocampi durch Einsprossung von Gefäßen und Bindegewebe in Zusammenhang mit der Pia mater. Sie bildet aber keinen absoluten Spaltraum, verklebt im Verlaufe der Entwicklung auch weitgehend und wird dann nur noch durch die voluminösen Gefäße markiert (Abb. 1).

Die Matrixzone wird stetig aufgebraucht, bis im Stadium P 1 nur noch im Bereich der Fascia dentata Reste einer aktiven hippocampalen Keimschicht wahrzunehmen sind. Die Zahl der Zellagen im embryonalen Stratum pyramidale, die wegen der Zuwanderung anfangs zugenommen hat, verringert sich im Laufe der Entwicklung durch ein flächenhaftes Auseinanderrücken der Neurone wieder, wobei von vornherein in CA4-Gebiet geringere Zelldichten zu finden sind (Abb. 1b, c; 2b, c). In der CA3- und CA4-Region vergrößern sich die ovoiden, dunklen Zellkerne der Neuroblasten gleichmäßig, lockern sich in der Chromatinstruktur und in der Zelldichte auf und zeigen neben deutlichen Nukleoli ab P 1 vereinzelt, ab P 8 fast vollständig NISSL-Substanz im Zytoplasma (Abb. 2b - e). Das trifft prinzipiell auch für das Stratum pyramidale der CA1-Region zu, nur findet man hier ab ca. E 20 am apikalen Rand (in Abb. 1 unten) dicht gelagerte, spindelige Zellen, die sich von den darüberliegenden, mehr rundlichen und diffus verteilten Zellelementen abgrenzen. Am deutlichsten zeigt sich dies bei E 20 und P 1 (Abb. 1b,c). Später geht die spindelige in eine mehr abgerundete Form dieser Neurone über, ohne daß aber die enge Zusammenlagerung und damit die Zweischichtigkeit verloren geht (Abb. 1d, e). Auf diese Weise markiert sich der Übergang von der Regio superior (CA1) zur Regio inferior (CA3 und CA4) des Hippocampus im histologischen Bild recht deutlich. Im Stadium P 20 bietet der Hippocampus in Form, Differenzierungsgrad sowie in Aussehen und Lage der Neurone, soweit lichtmikroskopisch erkennbar, ein weitgehend ausgereiftes Bild (Abb. 1e, 2e).

3.2. Qualitative neurohistologische Befunde zur Entwicklung der Neuronenstruktur im Hippocampus nach GOLGI-Imprägnation.

3.2.1. Die normale Struktur ausgereifter efferenter Hippocampusneurone

Auf Grund typischer morphologischer Merkmale lassen sich Pyramidenneurone verschiedener Hippocampusareale recht gut unterscheiden. Bei CA1-Pyramiden steigt vom im Stratum pyramidale gelegenen, ovoiden, basal leicht abgeflachten Perikaryon ein langer, zum Teil auch frühzeitig geteilter apikaler Hauptdendrit vertikal zum Stratum moleculare auf, gibt im Stratum radiatum anfangs weniger, dann in größerer Dichte Seitendendriten ab und läßt ab Stratum lacunosum eine stärkere Aufzweigung, das apikale Dendritenbüschel, erkennen. Basal entspringen einige dickkalibrige Dendritenstämme, die sich sehr bald aufzweigen und ein breites basales Dendritenfeld etwa in Form einer Halbkugel im Stratum oriens bilden. Ein dünner Neurit zieht nach Abgabe einiger Kollateralen zur Fimbria hippocampi. Mit Ausnahme des Perikaryons und der Anfangszone der Dendriten ist bei ausgereiften Zellen ein dichter Spinebesatz sichtbar (Abb. 3i, 7, 28-1).

CA3-Pyramiden sind die größten Zellen des Hippocampus. Hier entspringt apikal aus einem kurzen Dendritenschaft, der zum Kontakt mit den Moosfaserendigungen des suprapyramidalen Bündels sog. Mikrodendriten und andere Oberflächenvergrößerungen ("excrescences") trägt, ein vielfach verzweigtes Dendritenbüschel ohne Seitendendriten. Am gegenüberliegendem Pol der Zelle befindet sich ein dichtes basales Dendritenfeld, aus mehreren Ursprüngen entstammend, das vom Zellkörper aus gemessen etwa halb so lang ist wie

das apikale. Das Axon ist relativ dick, verläuft ebenfalls nach Abgabe von Kollateralen zur Fimbria (Abb. 8e, f; 28-3). Die Pyramidenneurone aus CA4a sind prinzipiell ähnlich denen aus CA3, doch sind in diesem Falle apikales und basales Dendritenbüschel in der Länge gleich, aber mit stärkeren Formasymmetrien. Basal finden sich auch Moosfaserendigungen des infrapyramidalen Bündels, allerdings nicht so prominent wie suprapyramidal. Der Spinebesatz ist sowohl in der CA3- als auch in der CA4-Region gut ausgeprägt (Abb. 8i, 14, 28-4a).

Zum Hilus der Fascia dentata zu verliert sich die eindeutig bipolar orientierte, büschelförmige Dendritenstruktur der Pyramidenneurone, so daß im CA4b-Feld polygonale oder multipolare Neurone - modifizierte Pyramiden nach LORENTE de NÓ (1934) - gefunden werden. Diese Zellen weisen eine große Zahl von Moosfaserendigungen des supra- und infrapyramidalen Bündels auf. Die Axone der CA4a- und CA4b-Neurone erreichen ebenfalls die Fimbria und besitzen mehrere Kollateralen, von denen eine besonders dick ist und als SCHAFFER-Kollaterale bezeichnet, nach Kreuzung des Stratum pyramidale im Grenzbereich von Stratum radiatum und lacunosum horizontal in der CA1-Region verläuft (Abb. 15e, f; 17; 28-4b).

Die innere Gliederung des Hippocampus beruht folglich einmal auf der unterschiedlichen Neuronenstruktur und zum anderen auf der Faserarchitektonik, die durch die intrahippocampale Verschaltung typische Grenzen offenbart. Am eindeutigsten ist der Übergang von CA1 auf CA3 markiert, da hier abrupt die Zweischichtigkeit in die Uniformität des Stratum pyramidale von CA3 übergeht. Bis zu dieser Grenze konnten von BLACKSTAD et al. (1970) auch Moosfaserendigungen

nachgewiesen werden, wodurch eine gesonderte Betrachtung der großen Pyramiden aus der Region CA2, die nach LORENTE de NÓ (1934) im Gegensatz zu CA3 moosfaserfrei sein sollte, unnötig erscheint. Während die CA1-Region zusätzlich durch die spezifische Pyramidenstruktur von den anderen Hippocampusgebieten unterscheidbar ist, findet man von CA3 zu CA4 eine fließende Veränderung der Dendritenstruktur von der Zwei-Büschel-Form zur multipolaren Gestalt, ohne daß mit dem Eintritt in den Hilus der Fascia dentata eine bestimmte Formänderung faßbar wäre. Gemeinsame Merkmale ergeben sich für das der Fascia dentata nahe gelegene Gebiet der Regio inferior jedoch aus der Faserarchitektonik. Dabei handelt es sich um den Bereich, der außer von supra- pyramidalen auch von infrapyramidalen Bündel Moosfaserkontakte erhält und gleichzeitig nach neueren Untersuchungen von HJORTH-SIMONSEN (1973) als nahezu alleiniger Ursprungsort sowohl für die SCHAFFER-Kollateralen als auch für die zum sog. "longitudinal association path" gehörenden Fasern gelten soll. Die CA4-Region umfaßt somit sowohl die multipolaren Neurone im Hilus der Fascia dentata (CA4b) als auch die Pyramidenneurone, die in der Form Stufen zwischen CA3-Pyramiden und CA4b-Neuronen ausbilden (CA4a). Diese Einteilung bringt folglich den morphologischen und funktionellen Zusammenhang der Übergangsregion CA4a (von LORENTE de NÓ, 1934, als CA3c bezeichnet) mit dem Gebiet der multipolaren, efferenten CA4b-Neurone zum Ausdruck (s. Abb. 1d).

3.2.2. Die Entwicklung der Pyramidenneurone aus der CA1-Region

Entsprechend der genannten Strukturmerkmale stützte sich die Beurteilung der ontogenetischen Veränderungen an den Pyramidenneuronen des Hippocampus auf die Ausbildung des apikalen und des basalen Dendritenbaumes, des Spinebesatzes und der allgemeinen Wachstumskennzeichen. Dabei konnten die Vorgänge bei der Axonentwicklung wegen der technisch schwierigeren Darstellung und des im Gegensatz zu kortikalen Pyramiden rascheren Abweichens aus der Schnittebene nur im Einzelfall berücksichtigt werden.
Die GOLGI-rapid-Methode ermöglicht bereits im Stadium E 15 die Darstellung bipolarer Zellelemente in der medialen Palliumwand, deren spindelige Perikarya in der Matrixzone liegen und die mit einem kurzen, kräftigen Fortsatz die innere und mit einem langen, dünnen Zellausläufer die äußere Grenzmembran erreichen, zum Teil auch vorher frei endigen (Abb. 3a, 7). Diese Zellen sind nach FUJITA and FUJITA (1963) sowie WECHSLER und MELLER (1967) als undifferenzierte Matrixzellen aufzufassen, die sich zur Zeit nicht in Teilung befinden. Bis E 17 entfernen sich die Perikarya weiter von der Ventrikelwandung (Abb. 3a-c). In dieser Zeit dürfte die durch GOLGI-Imprägnation nicht faßbare erste Differenzierung von Matrixzellen zu Neuroblasten erfolgen, so daß die um E 19 noch auffindbaren bipolaren Elemente dann Glio- oder Spongioblasten (nach STENSAAS 1967a; MOREST 1970) entsprechen. Bereits bei E 16 treten vereinzelt Zellelemente mit apikalen Fortsatzverzweigungen auf, die im Bereich der Terminalen Schwellungen und Sprossungen zeigen, deren Zuordnung zu Neuroblasten wahrscheinlich ist (Abb. 3b, 7). Im Stadium E 18 findet man in der Marginalzone der Hippocampusformation Zellen, die nicht mehr extrem spindelig geformt sind, auswachsende dünne basale und einen etwas

kräftigeren apikalen Fortsatz aufweisen, der zum Teil noch die Membrana limitans externa erreicht (Primitivfortsatz). Hierbei handelt es sich um eindeutige postmigratorische Neuroblasten (Abb. 3d, 4d, 5f, 7).

Die erste Entwicklungsphase der Hippocampusneurone läßt sich somit in eine f r ü h e und s p ä t e p r ä - n a t a l e P e r i o d e unterteilen. Während in der ersten Periode die Teilungs- und Migrationsvorgänge vorherrschen, ist die zweite nach Erreichen der definitiven Lage durch die Entwicklung der neuronalen Struktur gekennzeichnet. Bei E 19 zeigen sich in einem noch stark verbreiterten Stratum pyramidale auf verschiedener Höhe Zellen, die bereits einen längeren apikalen Hauptdendriten, einzelne dünne Basaldendriten und Knospungen mit Wachstumskolben für Seitendendriten aufweisen. Basal sind auch auswachsende Axone vorhanden, die kurze Kollateralsprossen besitzen. Damit sind die ersten strukturellen Bildungen aller typischen Bestandteile des CA1-Pyramidenneurons zu erkennen (Abb. 3e, 4c, 5c). Bis zur Geburt vollzieht sich durch Zusammenlagerung der Perikarya die Ausbildung einer aus mehreren Zellagen bestehenden Pyramidenschicht und eine durch die Neuropilzunahme bedingte Verbreiterung der anderen Schichten. Die Migration neuronaler Elemente in die Kortikalplatte wird zu diesem Zeitpunkt weitgehend abgeschlossen. Gleichzeitig prägen sich die allgemeinen Wachstumsmerkmale wie Schwellungen (Varikositäten) im Bereich der entstehenden Dendritenverzweigungen, dazu Kaliberschwankungen im Verlauf des Hauptdendriten, Wachstumskolben an den Dendritenspitzen und Sprossungen, stärker aus (Abb. 4f, 5a). Erste axosomatische und axodendritische Kontakte können

vor, wobei aber spineähnliche Strukturen häufig nur Sprossungen darstellen dürften. Varikositäten treten vor allem an Verzweigungspunkten von Dendriten auf und scheinen als Zonen erhöhter Wachstumsbereitschaft die Orte künftiger Verzweigungen zu markieren, können aber auch beim Längenwachstum eine Rolle spielen (Abb. 4e-h, 5a).

Um den Geburtstermin beginnt die zweite Entwicklungsphase (f r ü h e p o s t n a t a l e P e r i o d e), die durch ein weiteres Wachstum der Neuroblasten unter Vermehrung der Verzweigungen, Vergrößerung der Dendritenfelder und das Auftreten von Spinestrukturen in erhöhter Anzahl gekennzeichnet ist. Die Wachstumsmerkmale bleiben über die gesamte Periode, die bis etwa P 10 dauert, erhalten. So findet sich eine starke Verlängerung des Hauptdendriten, wobei sich die plumpe, unregelmäßige Form des pränatalen Neuroblasten verliert. Den größten Verzweigungsgrad weist anfangs der einheitliche Spitzendendrit vor allem im Stratum moleculare auf. Daneben gibt es gabelförmige Doppelbildungen des Hauptdendriten, die beide Seitendendriten und ein apikales Spitzenfeld ausbilden (Abb. 3i). Verzweigungen der Basaldendriten lassen sich bereits in der perinatalen Zeit unmittelbar nach dem Abgang des Dendritenstammes vom Perikaryon finden (Abb. 4f, g), doch kommen Äste höherer Ordnung erst nach P 5 als Charakteristikum vor. Varikositäten sind neben Wachstumskolben und Sprossungen noch bis P 10 zu sehen, sind aber durch das Längenwachstum der Zelle nicht mehr so prominent und verlieren sich dann innerhalb der nächsten fünf Tage völlig (Abb. 3, 4, 5). Etwa vom vierten Lebenstag an lassen sich zunehmend postsynaptische Strukturen in Form der Spines beobachten. An

den apikalen Hauptdendriten kann man bereits frühzeitig einen perikaryonnahen, spinelosen Teil vom spinetragenden Abschnitt unterscheiden (Abb. 5b, h).

Während die Zellen von P 0 bis P 7 in Anlehnung an [illegible] (1968) und WENZEL et al. (1973b) noch als "intermediäre Neuroblasten" angesehen werden können, rechtfertigt die Ausbildung der Dendritenstruktur von Pyramidenzellen der Stadien P 8, besonders P 10, die Einstufung als "jugendliche Neurone (Abb. 7).

Das Stadium P 10 als Grenze zwischen der frühen postnatalen Phase, die besonders durch Wachstumsvorgänge charakterisiert ist, zur <u>dritten Entwicklungsphase</u> (s p ä t e p o s t n a t a l e P e r i o d e), die die Reifung zum voll ausgebildeten Pyramidenneuron beinhaltet, kann man als Übergangsstadium klassifizieren. Die Dendritenausbildung und die Form des Perikaryons der Zellen um P 10 ist der gereiften Gestalt schon sehr angenähert. Vorhandene Wachstumsspitzen und Sprossungen beweisen eine weitere Wachstumsaktivität. Als Ausdruck der funktionellen Entwicklung ist die Spinezahl gegenüber früheren Stadien merklich erhöht (Abb. 3a, 7). Bis P 15 erfolgt eine sprunghafte Veränderung der Zelle zur adulten Form mit enormer Zunahme der Spinezahl, Vergrößerung der Dendritenfelder, Vermehrung der Seitendendriten und das Auftreten von Dendritenverzweigungen höherer Ordnung vor allem bei Seitendendriten ohne sichtbare Sprossungsphänomene. Diese Entwicklung scheint sich kontinuierlich bis mindestens zum Stadium P 20 fortzusetzen, wonach sich bei P 30 unter subjektiver Betrachtung keine weiteren Veränderungen erkennen lassen (Abb. 3i. 4a, n, 5e, m, n, t, u). Kurze glatte Spines und längere mit und

ohne distales Köpfchen können bereits frühzeitig unterschieden werden, treten aber erst in der dritten Entwicklungsphase zahlreich und in größerer Variabilität auf (Abb. 5i, s).

Die aus dem histologischen Bild (HE-Färbung) ersichtliche Zweischichtigkeit des Stratum pyramidale in der CA1-Region läßt sich - wenn auch nicht so deutlich - ebenfalls mit der GOLGI-Imprägnation darstellen. Hier sieht man in der oberflächlichen Schicht Pyramidenneurone liegen, die ein mehr spindeliges Perikaryon besitzen, wodurch das basale Dendritenfeld nur aus einem dicken Dendritenstamm, einer Verlängerung des Perikaryon, zu entstammen scheint. Tiefer gelegene CA1-Pyramiden haben dafür einen etwas längeren apikalen Dendritenschaft, der spinefrei ist und beim Durchqueren des Stratum pyramidale in der Regel keine Seitendendriten abgibt, während die oberflächlichen Neurone unmittelbar hinter dem Perikaryon entspringende apikale Seitendendriten aufweisen (Abb. 6a-c).

3.2.3. Die Entwicklung der Pyramidenneurone aus der CA3-Region

In der frühen pränatalen Entwicklungsphase, d.h. vor den entscheidenden Formveränderungen des Hippocampus, läßt sich die CA3-Region noch nicht von CA1 trennen. Erst mit fortschreitender Einrollung und beginnender Differenzierung der Neuroblasten ist eine Identifizierung von CA3-Pyramiden möglich. Im Stadium E 18 lassen sich postmigratorische Neuroblasten lediglich auf Grund ihrer Lokalisation am Ende der Kortikalplatte als Vorstufen von CA3-Neuronen vermuten (Abb. 8a). Ab E 19 sind jedoch schon Zellen zu erkennen, die ein apikales Büschel nach einem kurzen Den-

dritenschaft aufweisen (Abb. 8b, 11a, b, c). Auch basal treten zur gleichen Zeit wie bei CA1-Neuroblasten erste Dendriten mit Wachstumskolben und Sprossungen im Stadium E 19 (Abb. 9a) bei bereits fortgeschrittener Axonausbildung auf (Abb. 8b). Häufiger als im CA1-Gebiet konnten spineähnliche Strukturen beobachtet werden (Abb. 9b, c, 11b), deren Struktur noch einer elektronenmikroskopischen Klärung bedarf.

Für die postnatale Entwicklung können die gleichen Zeitabschnitte betrachtet werden, die für CA1 beschrieben wurden. Zur Geburt existieren noch sehr unreife, aber anhand der CA3-Charakteristika identifizierbare Neuroblasten, die in den nächsten zehn Tagen ein starkes Wachstum mit Vergrößerung und Verdichtung der Dendritenfelder bei maximaler Ausprägung der Wachstumsmerkmale durchmachen (Abb. 8c, d, e, 9d - k, 11d - k, 12). Anfänglich übertreffen die apikalen Dendriten in Länge, Verzweigungsgrad und Dichte die des basalen Baumes um ein Mehrfaches (Abb. 8b). Später entwickelt sich ein basales Feld, das in Abhängigkeit von der Lage des Zellkörpers im Stratum pyramidale (Abb. 8f) in der Längenausdehnung die Hälfte des apikalen erreicht, in Verzweigungsgrad und Dichte dieses aber annähernd einholt (Abb. 8e, f, 9i, 12). Charakteristisch für die frühe postnatale Entwicklungsphase ist auch für CA3-Pyramiden die langsame Zunahme von spineähnlichen Strukturen, deren Mehrzahl in diesem Stadium echte Spines darstellen. Nach dem subjektiven Eindruck scheint die Spineentwicklung in der CA3-Region etwas früher und forcierter einzusetzen als bei CA1-Neuronen. Es fanden sich bereits im Stadium P 2 und P 3 Spines in einer Anzahl, die in CA1 erst bei P 4 bis P 5 gesehen wurde (Abb. 4h, 5h, 9e, 11g). Typisch für die

CA3-Pyramidenneurone sind jedoch die Moosfaserkontakte, deren erstes Auftreten lichtmikroskopisch etwa mit dem dritten postnatalen Tag festgestellt werden konnte (Abb. 10a, b). Ab ca. P 5 entwickeln sich an den apikalen Dendritenschäften dendritische Protrusionen, die auf Grund ihrer Form und Länge nicht mehr als Spines angesprochen werden können und deshalb die Bezeichnung Mikrodendriten erhielten (Abb. 10c, d, 12). Es handelt sich dabei um postsynaptische Strukturen, die nur für den Kontakt mit den Moosfaseraxonen spezialisiert sind. Moosfaserendigungen finden sich aber auch in großer Anzahl an den Dendritenschäften direkt und am Perikaryon (Abb. 10d, e, f). Im GOLGI-Bild erscheinen neben den dünnen Mikrodendriten zusätzlich gröbere Ausstülpungen, die zum Teil im Sinne von verzweigten Spines echte Oberflächenvergrößerungen ("excrescences") darstellen, häufig aber durch Dichte und Größe der Moosfaserboutons bei der Imprägnation vorgetäuscht werden. Axosomatische Kontakte, die nicht nur den Moosfasersystem angehören müssen, lassen sich bereits in frühen Stadien beobachten (Abb. 9b, c, 10c).

Die späte postnatale Entwicklungsphase ist wiederum durch das Verschwinden der Wachstumsmerkmale und die rasche Zunahme der Spinezahlen charakterisiert. Im Stadium P 15 sind ganz vereinzelt noch Varikositäten vorhanden, die Spinedichte ist erheblich gestiegen (Abb. 8c, 11i). Die Zelle von P 20 weist dann subjektiv alle Zeichen eines adulten Pyramidenneurons auf (Abb. 8f, 9i, 11m, n, 12, 28-3). Der Spinebesatz an den Dendriten ist nahezu voll ausgebildet und scheint in Dichte und Verteilungsmuster dem der CA1-Pyramiden ähnlich zu sein. Damit erhöht die

Spinedichte nach einem kurzen spinelosen Anfangssegment stark an, um dann allmählich wieder etwas abzufallen. Adäquat verhält es sich am apikalen Büschel, nur wird hier durch die Moosfaserkontakte das spinelose Initialsegment völlig überbrückt. Lichtmikroskopisch imponieren auch in CA3 die gleichen drei Spinetypen wie für CA1 beschrieben (Abb. 9l, 11m, n).

3.2.4. Die Entwicklung der Pyramidenneurone aus der CA4a-Region

Bereits pränatal finden sich vor dem Hilus der Fascia dentata Neuroblasten, die in ihrer Dendritenstruktur noch Pyramidenform aufweisen (Abb. 4g, 15a rechts). Diese Übergangsregion zum Gebiet der multipolaren Hippocampusneurone, die vom supra- und infrapyramidalen Moosfaserbündel erreicht wird, wurde mit CA4a bezeichnet. Neuroblasten dieses Bereiches lassen sich aber erst spät pränatal mit Sicherheit von CA3-Zellen abgrenzen. Sie sind in ihrer Längsausdehnung kürzer als CA3-Neurone. Auch hier ist den apikale Dendritenbüschel dem basalen Feld in der Entwicklung zuerst voraus. Das postnatale Wachstum des basalen Daumes ist jedoch so beschleunigt, daß bis P 20 die beiden Felder in Länge und Dichte gleichwertig werden. Moosfaserkontakte treten in dieser Region bereits unmittelbar postnatal auf (Abb. 13c). Auch Mikrodendriten sind ab Stadium P 2 (Abb. 13d) neben direkten axodendritischen Kontakten sichtbar (Abb. 13e). Der Spinebesatz entwickelt sich ähnlich wie in CA3 und zeigt gleiche Verteilung und Typen, nur scheinen hier die kurzen, relativ dicken Spines in größerer Häufigkeit aufzutreten (Abb. 11k, l). Neurone bei P 15 zeigen fast keine Wachstumsmerkmale mehr, aber

auch hier erscheinen erst Pyramiden ab P 20 subjektiv als ausgereift. Asymmetrien in der Dendritenstruktur (Abb. 81) sind deutliche Zeichen des Übergangs zu den im Hilus der Fascia dentata gelegenen multipolaren CA4b-Neuronen.

3.2.5. Die Entwicklung der multipolaren, efferenten Neurone aus der CA4b-Region

Eine gewisse Sonderstellung in der Kette der Hippocampuspyramiden nehmen die langzonigen CA4b-Neurone auf Grund ihrer multipolaren Form ein. Mit der beginnenden Einrollung des Hippocampus zeigen sich in der umgebogenen Spitze bei E 18 Neuroblasten, die etwas unregelmäßiger konfiguriert und gelagert sind. Ihre zumindest Bipolarität in der Dendritenstruktur läßt sie sich von Zellen der Fascia dentata unterscheiden (Abb. 15a,17). Die Aussprossung des Axons und der ersten Dendriten mit Betonung apikaler Äste entspricht annähernd der pränatalen Entwicklung von CA3- und CA4a-Pyramiden. Erst postnatal entsteht die typische multipolare Form durch Verlagerung und unterschiedliche Betonung im Wachstum der Dendritenäste. Die Zelldichte hat von CA3 über CA4a bis CA4b stark abgenommen und die Zellen der Stratum pyramidale sind auseinandergerückt, doch bildet die Umklammerung durch die Fascia dentata mit den ausgeprägten Moosfaserzysten eine räumliche Begrenzung. Diese örtlichen Verhältnisse bedingen eine große Variabilität und Asymmetrie in der Gestaltung der Dendritenstruktur, so daß eine Modellzelle für diese Region nur bedingt zu finden wäre.

Betrachtet man einzelne Dendritenabschnitte, so kann man alle bereits an den anderen Pyramiden beschriebenen Entwicklungsvorgänge wiederfinden, auch in Beziehung auf ihre

zeitliche Zuordnung. Die Zeichen für das Wachstum der CA4b-Neuroblasten sind ebenso ausgeprägt wie in anderen Regionen. So findet man Wachstumskolben (Abb. 16f) mit Spronsungen und Varikositäten (Abb. 16h, i, k, l, n) bis zum Stadium P 10. Sehr früh postnatal sind axonale Kontakte zu sehen, die über das gesamte Zellterritorium einschließlich des Perikaryons verteilt sind (Abb. 16a, f, g, h, i, m, n). Dabei lassen sich im Zentrum des Neurons, d.h. am Perikaryon und den Dendritenstämmen Moosfaserkontakte auch hier durch ihre Größe von Spines unterscheiden (Abb. 16b, c, d, e). Echte Spines sind ab Stadium P 2 auffindbar (Abb. 16g, h) und treten wiederum ab P 10 in stark steigender Anzahl auf (Abb. 16l, n), so daß mit Erreichen des 20. postnatalen Tages der Spinebesatz den einer adulten Zelle ähnelt. Die Spinedichte unterscheidet sich subjektiv nicht von der auf den Dendriten der CA3- und CA4a-Pyramiden. Die Dendritenfelder lassen sich nur schwer in apikale und basale Bereiche trennen, weisen aber auch eine ziemliche Dichte und einen hohen Verzweigungsgrad auf (Abb. 17, 2b-4b). Sie erstrecken sich über ein unterschiedlich großes Territorium, abhängig von der Lage des Zellkörpers in der Tiefe der Hilus der Fascia dentata. Es sind keine langgestreckten CA4b-Neurone zu finden, deren Dendriten oder Axonkollateralen in das eigentliche Gebiet der Fascia dentata d.h. in das Stratum granulosum oder molekulare eindringen.

3.2.6. Beispiele zur Entwicklung kurzaxoniger Neurone im Stratum oriens des Hippocampus

Neben den langaxonigen Pyramidenzellen existiert in allen Schichten des Hippocampus eine große Anzahl von kurzaxonigen Neuronen, deren Bedeutung als Interneurone bzw. Korbzellen sehr groß ist. Abgesehen von dislozierten und invertierten Pyramiden, die meistens nur durch ihren Axonverlauf identifiziert werden könnten, handelt es sich prinzipiell um Sternzellen verschiedenster Konfiguration. In die Gruppe der Sternzellen im engeren Sinne lassen sich alle polygonalen Neurone ohne bestimmte Polarisierung eingliedern, während Zellen mit bevorzugter Ausrichtung parallel zum Schichtenverlauf als Horizontal- und vertikal dazu als Spindelzellen eingestuft werden können. Der Begriff der Korbzelle ist streng an die definierte, mit den Pyramidenzellkörpern Kontakt bildende Form des Axonverlaufes geknüpft. Da dieses Faktum im mikroskopischen Bild häufig nicht feststellbar ist, wird eine eindeutige Einstufung von Zellelementen in diese Kategorie nicht immer möglich. Die Variabilität im Bereich der Interneurone ist weit größer als bei Pyramidenzellen, so daß Übergangsstufen und unterschiedliche Reifegrade besonders bei Betrachtung der Entwicklung häufig nicht genau eingeschätzt werden können. Dennoch sollen einzelne Beispiele von Interneuronen aus den Regionen und Schichten des Hippocampus in Bezug auf ihre Lokalisation und Verbindung zu den Pyramidenneuronen besprochen werden.

Das Stratum oriens stellt basal eine schmale Schicht dar, die durch Alveus und Stratum pyramidale streng begrenzt wird. Lediglich im Bogen der CA3-Region entsteht durch den Abgang der Fimbria ein größerer Raum. Dementsprechend fin-

den wir in dieser Schicht überwiegend lang horizontal ausgestreckte Zellen (Abb. 18a, c, d, e, g, k, 21a, c, d, 25 bis 28-8), die zum Teil aufsteigende Dendriten bis in das Stratum radiatum bzw. moleculare aufweisen (Abb. 18g, 21f), meistens in ihrer Ausbreitung aber auf das Stratum oriens beschränkt bleiben. Kleine Sternzellen sind schon pränatal zu finden (Abb. 18b, f, h, 21c, g, 25 bis 28-9),

im CA3-Gebiet auch einige sehr große Sternzellen, deren Dendriten bis in die Anfangsteile der Fimbria hippocampi reichen (Abb. 21h, 27-9, 28-9). Ein Teil der vorgenannten Zellen ist sicherlich in die Kategorie der Korbzellen einzuordnen, doch gelingt eine Beobachtung des aufsteigenden Axonverlaufes nur selten (Abb. 18f, 21d, f, 26-8). Bedeutsam ist die Tatsache, daß in allen Schichten des Hippocampus bereits pränatal Sternzellneuroblasten mit beginnender Dendritendifferenzierung gefunden werden konnten (Abb. 18a, b, 19a, 20a, 22a, 25-6 bis 11). Wachstumsmerkmale in Form von Varikositäten, Wachstumskolben und einer sehr differierenden Zahl von Sprossungen sind auch hier zu beobachten und verlieren sich zum größten Teil zwischen dem 10. und 20. postnatalem Tag. Besonders Varikositäten bleiben an verschiedenen Typen der Interneurone in geringerer Menge erhalten, dürften dann aber eine andere funktionelle Bedeutung haben. Hohe Verzweigungsgrade finden wir im Stratum oriens nur an einigen Sternzellen (Abb. 21g, h), während die Horizontalzellen zwar ein weites Territorium, aber nur eine geringe Dendritendichte besitzen (Abb. 25 bis 28-8). Sehr frühzeitig treten an diesen Interneuronen axodendritische Kontakte auf (Abb. 18d, e); die Spineentwicklung bleibt gering. Trotzdem existieren Beispiele von Horizontalzellen, die im Stadium P 4 einen großen Spinebesatz auf-

weisen (Abb. 18i, k, l), der zu diesem Zeitpunkt weit ausgeprägter ist als bei Pyramidenneuronen der gleichen Region (CA3) (Abb. 21b, c). Bei genanntem Neuron erscheinen Spines neben Varikositäten und Wachstumskolben über das gesamte Zellterritorium einschließlich des Perikaryon verteilt. Die Spinedichte erreicht auch bei weiterer Entwicklung nicht den Wert adulter Pyramiden, spricht aber doch für eine erhebliche Bedeutung solcher kurzaxoniger Zellen. Das Bild des Spinebesatzes unterscheidet sich deutlich von dem bei Pyramidenneuronen. Zwar findet man auch kurze, dicke und lange dünne Spines, doch sind letztere meist größer, in verschiedener Weise gekrümmt und besitzen niemals ein distales Köpfchen (Abb. 18i, l, 21b). Die Variabilität im Vorhandensein und in der Dichte der Spines ist sehr groß, so daß nahezu spinelose Zellen (Abb. 21g, h) neben relativ spinedichten Neuronen in der gleichen Altersstufe (P 20) (Abb. 18i, k, l) nebeneinander vorkommen. Eine hohe Spinedichte scheint nicht nur bei Korbzellen aufzutreten, da sowohl Neurone mit horizontaler Axonausbreitung (Abb. 21c) und auch Korbzellen (Abb. 21d) mit nahezu gleichgroßem Spinebesatz gefunden werden konnten. Unabhängig von der Form lassen sich nach den beschriebenen Befunden drei Kategorien von Zellen im Stratum oriens des Hippocampus der Ratte klassifizieren:

1. Zellen mit rein assoziativer Funktion zwischen den basalen Dendritenfeldern der Pyramidenneurone; ihre Fortsätze bleiben auf das Stratum oriens begrenzt.
2. Korbzellen, deren Axon und Kollateralen einen Plexus in und um das Stratum pyramidale bilden.
3. Neurone, die durch auf- oder absteigende Dendriten Kontakte mit Afferenzen aus anderen Schichten haben. Ab-

steigende Äste von Stern- und Horizontalzellen konnten vor allem im CA3-Bereich zwischen den Fasern der Fimbria gefunden werden, nicht jedoch in der CA1-Region (Abb. 21e, h, 27, 28). Zwischen der zweiten und dritten Gruppe gibt es Übergänge, indem die meisten oder alle Korbzellen auch die Charakteristika der letzten Gruppe aufweisen, aber nicht alle Neurone der dritten Kategorie Korbzellen darstellen.

3.2.7. Beispiele zur Entwicklung kurzaxoniger Neurone im Stratum pyramidale des Hippocampus

Im Stratum pyramidale existieren Zellelemente, die eindeutig dem GOLGI-II-Typ, den kurzaxonigen Neuronen, zugehören. Hierbei handelt es sich um Sternzellen, deren Ausrichtung vor allem in vertikaler Linie erfolgt und deren Dendritenfeld nicht auf die Pyramidenschicht beschränkt bleibt. Die Variabilität ihrer Form ist groß, doch finden sich keine spezifischen Unterschiede der Zelle in Bezug auf ihre regionale Zuordnung. Sternzellen treten mit allen Wachstumsmerkmalen wiederum bereits pränatal auf und sind nach begonnener Differenzierung in der späten pränatalen Entwicklungsphase eindeutig als Neuroblasten kurzaxoniger Zellen zu identifizieren (Abb. 19a, 22a, 23). Später kann man noch kleine (Abb. 19c, 22b, c, o) und große (Abb. 19b, c, f, h, i, 22d, g, n) Sternzellen zum Teil mit vertikaler Orientierung (Abb. 19b, i) unterscheiden. Gleichzeitig findet man Neurone mit - von Varikositäten abgesehen - dünnen, glatten Dendriten (Abb. 19c, 22b, c, i) neben solchen mit kräftigen, spinebesetzten Dendriten (Abb. 19f, h, i, 22h). Abbildung 19d zeigt einen intermediären Neuroblasten im Stadium P3 (CA1-Region), der die Form einer

invertierten Pyramide hat, dessen langaxoniger Charakter aber nicht nachweisbar ist. Eine solche umgekehrte Pyramidenform weist auch die in Abb. 22f dargestellte CA3-Zelle aus dem Stadium P4 auf, die mit ihren basalen Spitzenbüschel sogar zur Fimbria verlaufende Faserbündel durchquert. Wahrscheinlich handelt es sich hier aber um eine Sternzelle, die ähnlich wie für Neurone des Stratum oriens beschrieben, Afferenzen verschiedener Schichten aufnimmt. Gleiche Schwierigkeiten bereitet die Einstufung der Korbzellen (hier im Sinne der pyramidalen Korbzellen nach LORENTE de NÓ 1934), die nur in Einzelfällen möglich ist (Abb. 19c, evtl. 22a, 26 bis 28-5).

3.2.8. Beispiele zur Entwicklung kurzaxoniger Neurone der Strata radiatum, lacunosum et moleculare des Hippocampus

In den über dem Stratum pyramidale gelegenen Schichten (Stratum radiatum, lacunosum et moleculare) können bereits pränatal von Pyramidenzelleuneuroblasten abweichende Formen der Neurone, vor allem bei horizontaler Dendritenausprossung, abgegrenzt werden (Abb. 21a). Eine klare Schichtenzuordnung bestimmter Zellelemente ist nicht möglich, doch überwiegen im oberen Schichtenbereich die Horizontalzellen, die zum Teil in Axon- und Dendritenausbildung besonders auf das Gebiet begrenzt erscheinen, wo die SCHAFFER-Kollateralen verlaufen. Stern- und Horizontalzellen bilden meist nur ein spärliches Dendritenfeld aus, das aber wieder neben Wachstumsmerkmalen in einem Teil der Fälle schon ab P4 einen erheblichen Spinebesatz aufweisen kann (Abb. 20c, d, 23d, i, k). Bereits kurz nach der Geburt ist eine erstaunliche Vielfalt der Zellelemente im Stratum radiatum zu be-

obachten. Ein großer Teil davon - vor allem bei benachbarter Lage zum Stratum pyramidale - dürfte Korbzellen darstellen. So wurde eine beträchtliche Ausbildung des Axonplexus bei einer horizontalen Korbzelle der UA1-Region im Stadium P1 gefunden (Abb. 20b) und der Axonverlauf einer kleinen Sternzelle von P5 über eine längere Strecke entlang der Pyramidenschicht mit Abgang einer großen Anzahl absteigender Kollateralen beobachtet (Abb. 23c). Große Sternzellen (Abb. 20i, 23b, g) und stärker vertikal orientierte Neurone (Abb. 20f, 23h) dringen im Laufe ihres Dendritenwachstums sehr bald in andere Schichten ein und erreichen häufig auch das Stratum oriens. Ob Sternzellneuroblasten, deren Axon im frühen Stadium das Stratum pyramidale nur durchquert, ohne Kollateralen abzugeben (Abb. 23a), später noch Korbzellen werden oder eine andere integrative Aufgabe haben, ist hier nicht zu klären. Eine gewisse Sonderstellung nehmen vertikal orientierte Zellen ein, die auf Grund ihrer Form und des relativ großen Spinereichtums wahrscheinlich als dislozierte (Abb. 20g) bzw. ausgestaltete invertierte Pyramiden angesehen werden müssen (Abb. 23h).

3.2.9. Beispiele zur Entwicklung kurzaxoniger Neurone aus der UA4b-Region

Eine gewisse Modifikation in der neuronalen Architektonik ergibt sich im Hilus der Fascia dentata durch die veränderten Schichtenverhältnisse und die Nachbarschaft der Körnerzellen. Hier entwickeln sich nach den gleichen Prinzipien wie bisher beschrieben Horizontal- und Sternzellen, doch resultiert eine weit stärkere Verflechtung aller Zellelemente. Zur Geburt liegen bereits Sternzellen vor, die sich mit ihren dünnen, zum Teil varikösen Dendriten und unregel-

mäßigen Perikarya von den Neuroblasten der multipolaren Neurone eindeutig unterscheiden. Streng schichtbegrenzte Horizontalzellen wurden nicht gefunden, zumindest existiert ein auf- oder absteigender Dendritenast (Abb. 24g). Einige Neurone entwickeln wieder einen erheblichen Spinebesatz, während andere benachbarte nahezu glatt bleiben (Abb. 24g, h, i, k). Relativ häufig konnte beobachtet werden, daß Dendritenäste von Interneuronen sowohl in das obere als auch in das untere Blatt der Fascia dentata eindrangen und zum Teil sogar das Stratum moleculare erreichen (Abb. 24c, h, 27-11, 28-5, 10). Für Axone dieser Neurone ist ein Verlassen des Hilus der Fascia dentata in keinem Fall gefunden worden (Abb. 24g). Die Spines weisen auch in diesem Gebiet die typische auch für andere Interneurone beschriebene Form auf (Abb. 24i).

3.3. Zusammenfassende Beschreibung der neuronalen Architektonik im Hippocampus an Hand von Frontalschnittschemata aus vier Altersstufen

Mit der Erarbeitung der Darstellungen in Abbildung 25 bis 28 wurde der Versuch unternommen, die wichtigsten Beobachtungen an sich entwickelnden neuronalen Elementen aus vier Altersstufen (E21, P5, P10, E20) in ihren räumlichen Verhältnissen zueinander in gezeichnete Frontalschnittschemata zusammenzufassen. Die Zellen wurden aus verschiedenen Originalpräparaten mit Hilfe des Zeichenapparates nach ABBÉ gezeichnet und entsprechend ihrer natürlichen Lage zusammengestellt, wobei aus Gründen der Übersichtlichkeit leicht schematisiert werden mußte. Axone wurden, soweit im Präparat zu verfolgen, berücksichtigt und der Ort des Abweichens aus der Schnittebene durch Querstrich markiert. Im wesentlichen

finden wir in der Darstellung Zellelemente, die bereits anhand der Fotokokumentation beschrieben sind, doch läßt sich durch die Projektion aller sichtbaren Fortsätze auf eine Ebene ein besserer Eindruck des gesamten neuronalen Feldes und der räumlichen Zuordnung der Zellen zueinander bzw. zu Schichten und Regionen erreichen. Durch das Nebeneinander verschiedener Neuroblasten bzw. Neurone des gleichen Typs soll gleichzeitig ein Eindruck von der natürlichen Variabilität vermittelt werden.

3.3.1. Hippocampale Neurone im Stadium E 21

Neben Neuroblasten der Pyramidenzellen (1 ≙ CA1; 3 ≙ CA3; 4a ≙ CA4a; 4b ≙ CA4b) und Kurzaxonigen Neuronen in bereits erstaunlicher Anzahl und Vielfalt (Abb. 25-6 bis 11) wurden im Stadium E 21 häufig Ependymoblasten (Abb. 25-2) des Matrixependyms mit langen in der Ebene verbleibenden Fortsätzen imprägniert. Diese Strukturen, die einen Teil des Leitschienensystems für die Migration bilden, gebildet haben, zeigen besonders in der CA1-Region im Verlauf ihrer aufsteigenden Fortsätze ein zunehmendes Kaliberwachstum in Richtung CA3, während die zugehörigen Zellkörper in Matrixependym relativ dicht beieinander liegen. Dieses Verhalten weist auf unterschiedliche Wachstumsverschiebungen der Schichten der Hippocampusformation während ihrer Entwicklung hin. Sowohl die lang- als auch die kurzaxonigen Neurone dieser Altersstufe besitzen bereits ein deutlich ausgeprägtes Dendritenmuster, das die Abgrenzung gegen alle auftretenden Zelltypen ermöglicht, abgesehen von Korbzellen, deren charakteristischer Axonverlauf schließlich in jedem Stadium nur in einigen Fällen zu verfolgen ist. Aus diesem Grund geht die Einteilung der Zelltypen nicht

primär auf die Kategorie der Korbzellen ein. So ließen sich im Stadium E 21 Korbzellen des Stratum pyramidale noch nicht von den häufig auftretenden Sternzellen trennen, die folglich als einheitliche Gruppe angesehen wurden (Abb. 25-6).

In den oberen Schichten findet man in der CA1-Region häufiger Horizontalzellen als in CA3, was auch für die anderen Altersstufen zu gelten scheint (Abb. 25 bis 28-10). Kleine und große Sternzellen sind von Stratum radiatum bis moleculare (Abb. 25-11) ohne deutliche Schichtenzuordnung und ohne regionale Unterschiede auffindbar. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß in allen Altersstufen Neurone, deren Korbzelleigenschaft offensichtlich ist, in den meisten Fällen zusätzlich auf- oder absteigende Dendriten besitzen, die Schichtgrenzen überschreiten. Das bedeutet, daß Korbzellen aller Schichten möglicherweise wie pyramidale Korbzellen ein Rezeptionsfeld besitzen, das über laminäre Grenzen hinausgeht. Für das Stadium E 21 gilt weiterhin, daß in Stratum oriens gelegene Horizontalzellen von CA1 (Abb. 25-8) und große Sternzellen von CA3 (Abb. 25-9) im allgemeinen eine weitere Dendritenausbreitung zeigen als vergleichbare Neuroblasten in apikalen Schichten v.a. der CA1-Region (Abb. 25-10, 11). Die ausgedehntesten Dendritenfelder weisen neben den Pyramidenzellneuroblasten die großen Sternzellen des Stratum pyramidale auf (Abb. 25-6). Vereinzelt finden sich in Stratum pyramidale aber auch in stratum radiatum Zellen, die einen Spitzendendriten nach basal und mehrere Dendritenstämme nach apikal entsenden. Der Nachweis des langaxonigen Charakters, in späteren Stadien aber auch der pyramidentypische Spinobesatz würde zur Einstufung als

invertierte und /oder dislozierte Pyramidenzelle führen. Im frühen Stadium ist eine solche Bezeichnung aufgrund der Dendritenstruktur nur bedingt möglich (Abb. 25-i.P.). Das gilt auch noch für P 5 (Abb. 26-i.P.), während bei P 10 (Abb. 27-i.P.) Spine- und Dendritenstruktur recht deutlich eine invertierte jugendliche Pyramide erkennen lassen.

3.3.2. Hippocampale Neurone im Stadium P 5

Die Abbildung 26 zeigt für das Stadium P 5 eine merkliche Vergrößerung des Hippocampus als Ganzes wie auch der neuronalen Elemente. An Hand der zahlreichen Varikositäten und Sprossungen, an den zum Teil noch kurzen, wenig verzweigten Dendriten, der geringen Anzahl von Spines und an Nebeneinander verschiedener Reifegrade - besonders dargestellt bei CA1-Pyramiden (Abb. 26-1) - wird ersichtlich, daß es sich um ein noch relativ junges Entwicklungsstadium handelt. Neben unterschiedlichen Vertretern intermediärer Neuroblasten der typischen Pyramidenarten (Abb. 26-1, 3, 4a, 4b) sind wieder zahlreiche Beispiele von kurzzackigen Interneuronen abgebildet, die zwar gegenüber P 21 Unterschiede in der Ausprägung ihrer Strukturen aufweisen, doch ist kein Zelltyp zu finden, der nicht auch prinatal schon klassifiziert werden konnte (Abb. 26-5 bis 11). Allerdings können zwei Beispiele für pyramidale Korbzellen (nach LORENTE de NÓ 1934) erbracht werden, die aufgrund ihrer Lage im Stratum pyramidale, der pyramidenähnlichen Gestalt und des zumindest in einem Falle typischen Axonplexus als Korbzellen identifiziert werden konnten (Abb. 26-5). Bereits hier, aber deutlicher noch in den späteren Stadien, wird ersichtlich, daß sich die verschiedenen Interneurone zwar in Dendritenfeld stark vergrößern und damit vielfäl-

tigere Kontaktmöglichkeiten zu Pyramiden und anderen GOLGI-II-Zellen bekommen, aber sowohl im Verzweigungsgrad als auch in der Dendritendichte in keinem Fall an die Pyramidenneurone heranreichen.

Unter den Zellformen im Stratum pyramidale findet man vereinzelt auch vertikal orientierte Zellen mit zwei Dendritenbüscheln, die als Spindelzellen bezeichnet werden können. Ein solches Neuron in CA1 (Abb. 26-7) besitzt ein Dendritenfeld, das sich vom Stratum lacunosum bis zum Stratum oriens ausdehnt und weist neben Varikositäten eine Anzahl von Spines auf. Es ist nicht ersichtlich, ob dieses Element als Sonderform der Sternzellen oder als pyramidale Korbzelle anzusehen ist.

Wichtig auch für die Stimulation der weiteren Entwicklung der Pyramidenzellen ist die Tatsache, daß bereits in diesem Stadium ein großer Teil der Interneurone im Gegensatz zu GOLGI-I-Zellen einen erheblichen Spinebesatz zeigt (Abb. 26-10, 11 /CA1/; 8, 11 /CA3/). Gleichzeitig ist bei einer relativ großen Anzahl von spinetragenden und spinearmen kurzarmigen Zellen ein hoher Verzweigungsgrad des Achsenzylinders nachweisbar, dessen Kollateralen nicht nur in den Korbzellplexus einmünden (Abb. 26-5, 8 /CA1/; 11 /CA4a/). Daraus läßt sich eine beschleunigte Differenzierung eines Teiles der Interneurone ableiten, die eine fähigere Funktionstüchtigkeit der Verschaltung innerhalb der Intrahippocampalen Neuronenkette ermöglichen und damit zur weiteren Entwicklung der pyramidalen Neuroblasten beitragen.

In Richtung zum Hilus der Fascia dentata nimmt die Übersichtlichkeit der Schichten und die Symmetrie der Dendritenstruktur ab. Damit wird auch die Zuordnung der kurz-

axonigen Neuroblasten zu einer Schicht oder zu einem Typ schwieriger. So finden wir hier z.B. basal Zellen, die eine mehr spindelige Form haben, wie sie sonst nur im Stratum pyramidale zu finden ist, die außerdem schräg gelagert sind und deren Dendriten sich bis zum oberen Blatt der Fascia dentata erstrecken (Abb. 26-9). Eine Sternzelle aus dem Stratum radiatum der CA4a-Region steht sogar in direktem Kontakt mit der Körnerschicht der Fascia dentata.

3.3.3. Hippocampale Neurone im Stadium P 10

Ein weiterer Fortschritt in der Entwicklung der Hippocampusformation dokumentiert sich mit dem Stadium P 10 (Abb. 27). Die erhebliche Größenzunahme der gesamten Struktur ist deutlich, wobei besonders eine Verbreiterung der oberhalb des Stratum pyramidale gelegenen Schichten auffällt. Durch größere Dendritendichte und zunehmenden Spinebesatz heben sich jetzt die jugendlichen Pyramidenneurone deutlicher aus ihrer Umgebung heraus. Die Variabilität der CA1-Pyramiden zeigt sich einmal in einer unterschiedlich hohen Teilung des apikalen Hauptdendriten, was im Extremfall zu einer Gabelzelle führen kann, zum anderen bedingt die unterschiedliche Lage im Stratum pyramidale - besonders in der oberflächlichen Schicht - ein Zusammendrängen des Abganges der basalen Dendriten zum Teil bis auf einen einheitlichen Ursprung (Abb. 27-1). Außerdem treten auch von der Norm abweichende Formen auf. Solche Sonderformen stellen z.B. dislozierte Pyramiden dar, deren Perikaryon im Stratum radiatum liegt oder eine invertierte Pyramide, die im angeführten Fall (Abb. 27-1.P.) zusätzlich eine Dislokation des Zellkörpers aufweist.

In der CA3-Region lassen sich neben den typischen jugendlichen Pyramiden vereinzelt langaxonige Neurone finden, die im Verzweigungsgrad und damit in der Dendritendichte das Aussehen von weit unreiferen Zellen haben, was sich teilweise auch in Spinebesatz ausdrückt (Abb. 27-3). Es ist nicht zu erwarten, daß sich diese Unterschiede im Verlaufe der weiteren Entwicklung völlig ausgleichen. Lediglich in der Spinedichte ist bei solchen primitiven Pyramiden, wie ein Beispiel aus dem Stadium P 20 zeigt (Abb. 28-p.P.), subjektiv keine Differenz zu normal ausgebildeten Zellen feststellbar. Im CA4a-Gebiet sind vor allen Asymmetrien in der Dendritenstruktur kennzeichnend für den Übergang zu CA4b, wo sich die dendritische Variabilität schon aus den räumlichen Verhältnissen ergibt.
Im Stratum pyramidale finden sich wiederum in relativ großer Anzahl Sternzellen, deren Dendritenfelder durch sehr unterschiedliche geometrische Körper umschrieben werden könnten (Abb. 27-6). In jeden Fall erstrecken sich die Dendritenäste zumindest in das Stratum oriens und Stratum radiatum, wobei das Vorhandensein von Spinestrukturen nicht an eine bestimmte Zellkonfiguration gebunden erscheint. Lediglich bei pyramidalen Korbzellen - wie hier in Abb. 27-5 (CA1) -, die einen deutlichen Axonplexus erkennen lassen, ist in den Stadien nach P 5 kein Neuron ohne mindestens mäßigen Spinebesatz beobachtet worden.

Die Horizontal- und Sternzellen der anderen Schichten weisen eine weitere Verlängerung ihrer Fortsätze auf, ohne daß eine Erhöhung im Verzweigungsgrad definitiv beschrieben werden könnte. Eine Zunahme der absoluten Spinezahlen für kurzaxonige Neurone ist allein durch die Dendritenfeld-

vergrößerung anzunehmen, doch ist diese, wie der Vergleich mit P 20 zeigt, subjektiv nicht faßbar und scheint sich auch auf bestimmte, bereits frühzeitig mit Dornen versehene Zellen zu beschränken.

Schon im Stadium P 5 konnte eine Zelle mit dendritischem Kontakt zu Schichten der Fascia dentata beschrieben werden. Bei P 10 fand sich ein Beispiel aus der CA4b-Region mit noch weit ausgeprägten Beziehungen zu Fascia dentata (Abb. 27-11). Es handelt sich dabei um eine Sternzelle mit großem Dendritenfeld, deren Fortsätze eine mäßige Anzahl von Spines tragen und mit ihren Endverzweigungen in apikaler Richtung durch das Stratum granulosum bis in das Stratum moleculare der Fascia dentata vordringen. Zusätzlich zeigt dieses Neuron noch einen im Hilus der Fascia dentata weit verzweigten Axonplexus, der intensive Beziehungen zu den multipolaren langaxonigen Neuronen der CA4b-Region haben dürfte. Da ein gleiches Beispiel auch im Stadium P 20 gefunden wurde (Abb. 28-6), wo die Dendriten - wenn auch in geringerem Umfang - sogar in beide Blätter der Fascia dentata eintauchen, könnte damit ein Zelltyp existieren, der eine Übermittlung von Impulsen aus dem im Stratum moleculare fasciae dentatae verlaufenden Tractus perforans zu den multipolaren CA4b-Neuronen ermöglicht, zwischen denen ansonsten keine direkte Verbindung nachgewiesen worden ist.

3.3.4. Hippocampale Neurone im Stadium P 20

Ausgehend von den schematischen Darstellungsmöglichkeiten und der subjektiven Beurteilungsfähigkeit kann man die verschiedenen Neurone des Stadium P 20 annähernd als adulte Zellen ansehen, da sich die objektiv noch später existieren-

den Veränderungen nur noch quantitativ erfassen lassen.

Auffällig sind in Abbildung 28 als Erstes die hohe Dendriten- und Spinedichte der Pyramidenneurone von CA1 bis CA4. In CA1-Bereich sind wiederum auch Pyramidenneurone mit früher Teilung des apikalen Hauptdendriten aufzufinden, von deren beiden Ästen Seitendendriten abgehen. Bei allen CA1-Pyramiden fällt besonders die hohe Dichte der apikalen Seitendendriten auf. Axone, die meist vom Perikaryon, zum Teil aber auch von basalen Dendritenstämmen abgehen, besitzen häufig noch in unmittelbarer Zellnähe eine oder mehrere Kollateralen, die nur über ganz kurze Strecken verfolgt werden können (Abb. 28-1).

Die CA3- und CA4a-Pyramiden sind an den beschriebenen Charakteristika erkennbar, haben alle am apikalen Dendritenstamm Mikrodendriten und zeigen im Durchschnitt ein breiteres apikales und basales Dendritenfeld als vergleichbare CA1-Neurone (Abb. 28-3, 4a). Vereinzelt treten Zellen mit bedeutend geringerer Dendritendichte auf (Abb. 28-3).

Die multipolaren Neurone der CA4b-Region zeigen beim Eintritt in den Hilus der Fascia dentata durchaus noch eine gewisse bipolare Dendritenorientierung, die bei tieferer Lage nicht mehr existiert. Die kurzaxonigen Neurone besitzen in diesem Stadium außer ihrer Formvariabilität und einer geringen Dendritendichte alle Übergänge von fast spinelosen bis zu reichlich dornentragenden Varianten (Abb. 28-5 bis 11). Typisch ist für einen Teil der kurzaxonigen Neurone das Vorhandensein von Varikositäten, z.B. bei einer spinearmen Spindelzelle mit ungewöhnlich breitem Dendritenfeld (Abb. 28-7). Einen schwer einzustufenden Sonderfall stellt eine in der CA1-Region im Stratum radiatum

befindliche sternförmige Zelle dar (Abb. 28-11). Form und Zahl der Dendriten ähneln eher einer Sternzelle, ein Axon ist nicht sichtbar, doch läßt die hohe Spinedichte die Vermutung zu, daß es sich um ein langzonniges Neuron handeln könnte, d.h. um eine dislozierte relativ primitive Pyramide, evtl. im Sinne der "interpyramids" von SCHEIBEL-SCHEIBEL (1969).

3.4. Morphometrische Untersuchungen an Pyramidenneuronen (CA1) aus vier Altersstufen

In Folgenden sollen Befunde quantitativer Untersuchungen zur Entwicklung der Dendritenstruktur und den Spinebesatzes von CA1-Pyramidenneuronen aus vier ausgewählten Altersstufen dargestellt werden. Für die Ausgangswerte wurde das Stadium P 21 untersucht, da in diesem Alter bereits alle dendritischen Strukturen in ihren Anfängen identifiziert werden können, die Neuronbäume aber so jung sind, daß noch alle wesentlichen Entwicklungsschritte erfaßt werden. Das Stadium P 5 bot sich an, da hier bereits ein deutlicher Fortschritt im Wachstum der Dendriten zu verzeichnen ist und außerdem Spines in merklicher Menge nachweisbar sind. Die jugendlichen Neurone von P 10 stellen in mehrfacher Hinsicht einen bedeutsamen Schritt in Übergang zur reifen Zelle dar und bilden wegen ihrer der adulten Form entgegenkommenden Gestalt und ihren sichtlich angestiegenen Spinebesatzes die notwendige Übergangsstufe. Den Anschlußwert an die bereits von anderen Autoren beschriebenen Daten adulter CA1-Pyramidenneurone (s. Diskussion) sollen Zellen aus dem Stadium P 20 liefern, da diese subjektiv einen ausgereiften Eindruck machen und die jungen Ratten meist in dieser Zeit selbständig werden.

Eine Kritik der Methodik muß vorausgestellt werden. Trotz der Auswahl von Zellen, die vollständig imprägniert erscheinen, können im Schnittbild dennoch Dendritenteile abgetrennt, nicht imprägniert, verdeckt oder im Durchmesser unterhalb des Auflösungsvermögens der Lichtmikroskopie sein. Außerdem ergeben sich durch die zeichnerische Projektion der räumlichen Dendritenstruktur auf eine Ebene unterschiedliche Verzerrungen in der Länge, die aber ebenso wie der vom Dendritendurchmesser abhängige Anteil der sichtbaren Spines an der fortsatzumlaufenden Gesamtspinomenge, in der folgenden Untersuchung vernachlässigt werden müssen. Die Zählung der sichtbaren Spines erfolgte an Originalpauset, an Hauptdendriten, der in 50 µm-Segmente unterteilt wurde bzw. nach dem Ordnungsprinzip, d.h. vom Ursprung bzw. Verzweigungspunkt bis zur nächsten Gabelung unter der Annahme einer streng dichotomen Teilung der Dendriten. Bei Zellen des Stadium E 21 ergibt sich eine Schwierigkeit in der Abgrenzung der einzelnen vorhandenen Spines von Spinesumgen, so daß die Werte für diese Altersstufe möglicherweise etwas zu hoch angesetzt sind, während mit steigendem Alter durch die Zunahme der Dendritendurchmesser der Anteil der sichtbaren Spines und damit auch die Zählergebnisse relativ geringer werden. Abgeleitete Werte, wie z.B. die Spinedichte (Zahl der Spines pro 1 µm Dendritenlänge) widerspiegeln ebenfalls die Verzerrung der Daten durch die auf eine Ebene projizierte Länge in Zusammenhang mit den an originalen Dendriten gezählten Spinemengen. Für den Vergleich der vier Gruppen untereinander und mit anderen in ähnlicher Weise durchgeführten Untersuchungen werden in der Regel die vorgenannten subjektiven und objektiven Fehler ebenso wie die Schrumpfung der Zellen, die nach RAMON-MOLINER (1961) für die GOLGI-rapid-Methode ca. 20% beträgt, vernachlässigt

(siehe auch MARIN-PADILLA 1967, MARIN-PADILLA et al. 1968, 1969, SCHIEBIOHN et al. 1972 a, b, KUNZ et al. 1972, WINKELMANN et al. 1972, 1973, WENZEL et al. 1972, 1973a, c, ENGLISCH et al. 1974 u.a.).

3.4.1. Die Entwicklung des Spinoverteilungsmusters an apikalen Hauptdendriten von CA1-Pyramiden

Aus der Literatur ist in verschiedenen Hirnregionen einschließlich des Hippocampus für die Spinoverteilung an apikalen Hauptdendriten von Pyramidenneuronen ein typisches, allgemeingültiges Muster bekannt geworden. Um die Entwicklung dieser charakteristischen Kurve darzustellen wurden bei o.g. vier Altersstufen an jeweils acht gleichlangen apikalen Hauptdendriten die Spinezahlen in aufeinanderfolgenden Segmenten von 50 µm Länge ermittelt. Gezählt wurde am Perikaryon beginnend bis zum letzten vollständigen Segment in Verfolgung eines Dendritenzweiges, der nach der Spitzenteilung des Hauptdendriten in annähernd gleicher Richtung weiterläuft. Bei Auszählung eines anderen Astes ergaben sich keine wesentlich differierenden Werte. Abgesehen von ersten Segment, das die spinelose Initialzone des apikalen Hauptdendriten einschließt und wo es durch dessen altersabhängige Ausdehnung sogar zu einer Abnahme der Spinezahlen für P 20 kommt, sind die Zunahmen in den Spinemengen im Vergleich zur nächsten Altersstufe sowohl im Gesamtmittelwert (Z 21: 1,1 ± 1,8; P 5: 3,9 ± 2,0; P 10: 13,5 ± 4,9; P 20: 29,5 ± 6,1 Spines pro 50 µm Dendritenlänge) als auch in den Einzelsegmenten signifikant. Eine Ausnahme bildet lediglich noch die Überschneidung der Verteilungskurven für P 10 und P 20 im 2. Segment, das ebenfalls auf die unterschiedliche Einbeziehung des spinelosen Anfangsteiles zurückzuführen ist (Abb. 22, Tab. 1).

Auch bei entsprechend vorsichtiger Bewertung des primatalen Stadiums läßt sich trotzdem eine Andeutung der typischen Kurvenform für die Spineverteilung finden, was sich im Stadium P 5 dann eindeutig dokumentiert mit einem hier flachen Anstieg bis zu einem Gipfel in 200 bis 250 /um Abstand vom Perikaryon und einem folgenden Abfall bis zum Ausgangswert. Weit deutlicher ist die Kurvenform bei zunehmender Hauptdendritenlänge in Stadium P 10 ausgeprägt. In diesem Fall folgt auf einen steileren Anstieg ein Plateau zwischen 150 und 250 /um Entfernung vom Zellkörper und ein abfallender Kurventeil, der bis zum Ausgangswert zurückführt und diesem Diagramm eine fast symmetrische Form verleiht. In Stadium P 20 findet sich dann mit erheblich höheren Werten eine Kurvenform, die der bekannten Gestalt bei adulten Pyramidenneuronen gleicht. Der erste Teil während des Verlaufes im Stratum radiatum weist einen exponentiellen Anstieg auf, bei 200 bis 300 /um Dendritenstrecke liegen plateauartig die Maximalwerte, gefolgt von einem zunehmenden Abfallen der Spinezahlen, ohne daß dabei aber die geringen Werte der ersten zwei Segmente wieder erreicht werden. Diese Kurve besitzt dabei keine Symmetrie mehr, außer in der Tatsache, daß der Gipfel in der Mitte, etwa am Ende des Stratum radiatum, liegt.

3.4.2. Die Entwicklung der Dendritenstruktur und der Spineverteilungsmuster der basalen und apikalen Dendritenbereiche von CA1-Pyramidenneuronen

Ebenso wie für den apikalen Hauptdendriten existieren auch für die anderen dendritischen Teile einer Pyramidenzelle Bauprinzipien der Fortsatzfelder und Verteilungsmuster der Spines, die für den Neuronentyp weitgehend spezifisch sind. Studien an Entwicklungsstadien können Auskunft darüber ge-

ben, auf welche Weise, in welcher Folge und mit welcher Progredienz und Betonung die endgültige Struktur aufgebaut wird und welche charakteristischen Phasen dieser Prozeß durchläuft.

CA1-Pyramidenneurone lassen sich in vier morphologisch different dendritische Bereiche unterteilen, innerhalb derer Messungen und Zählungen entsprechend des Ordnungsprinzips ausgeführt worden sind. Demnach wurden das basale Dendritenfeld, die Menge der im Stratum radiatum von apikalen Hauptdendriten entspringenden Seitendendriten, der Hauptdendrit selbst und das nach seiner Spitzenteilung entstehende apikale Dendritenbüschel getrennt ausgewertet und miteinander sowie mit homologen Bereichen der Pyramidenneurone aus den anderen Altersstufen verglichen.

3.4.2.1. Das apikale Dendritenbüschel

Im apikalen Dendritenbüschel ergab der varianzanalytische Vergleich der Mittelwerte für die Datengruppen aus steigenden Dendritenordnungen weder bei Betrachtung der Länge, noch der Spinezahl, noch der Spinedichte bei irgendeiner der betrachteten Altersgruppen signifikante Unterschiede bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von = 10%. Das bedeutet, daß das erfaßte Material für den apikalen Spitzenbereich im vorliegenden Falle als homogen betrachtet werden muß. Auch der Versuch einer graphischen Darstellung ließ keine Tendenz zu einer bestimmten Verteilungsmuster der Daten erkennen. Aus diesem Grund können für den Altersvergleich die Gesamtmittelwerte als charakteristisch angesehen werden (Tab. 2). Dabei fällt sofort auf, daß die Anzahl der Dendriten (hier aller Ordnungen!) bereits im embryonalen Stadium E 21 mit 14,6 pro Zelle recht hoch

ist und praktisch bis P 10 keine Steigerung erkennen läßt. Der Wert von 25,4 Dendriten des apikalen Büschels bei P 20 ist nur mit Einschränkung als wachstumsbedingte Erhöhung für die Zeit zwischen P 10 und P 20 zu betrachten, da besonders im apikalen Bereich die Variabilität wegen der unterschiedlich hohen Gabelung des Hauptdendriten sehr groß ist. Das Gleiche gilt für die Längenangaben pro Dendrit n-ter Ordnung, die mit einem Anfangswert von 45,0 /um über 45,2 /um, 60,8 /um bis 52,4 /um bei P 20 nur eine langsame, ungleichmäßige Steigerung bei hoher Streuung aufweist, was auf nur sehr geringe Wachstumstendenzen in diesem Bereich hindeutet. Im Gegensatz dazu sind die Erhöhungen in der Spinezahl pro Dendrit n-ter Ordnung und der Spinedichte deutlich und im Altersvergleich auch statistisch hochsignifikant (Tab. 2). Die Spinedichten liegen mit 0,01 (P 21); 0,04 (P 5); 0,27 (P 10); 0,55 Spines/ /um (P 20) im gleichen Bereich wie bei anderen Dendritenfeldern, bei P 10 sogar etwas darüber, wobei der Unterschied aber statistisch nicht zu sichern ist. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, daß in diesem Gebiet die Entwicklung der dendritischen Struktur in Verzweigungsgrad und Länge bereits weitgehend präsatal, vor den anderen dendritischen Anteilen erfolgt, während das Auftreten der Spines eine Funktion postnataler Vorgänge ist und annähernd parallel am gesamten Neuron vor sich geht.

3.4.2.2. Die Basaldendriten und apikalen Seitendendriten

Während das apikale Dendritenbüschel in jedem Falle aus zwei Dendriten I. Ordnung (DI) hervorgeht, ist die Zahl der Dendritenstämme für das basale und das apikale Seitendendritenfeld in der Ontogenese Veränderungen unterworfen, die die Ursache für einen Teil der charakteristischen Unterschiede der letztgenannten Bereiche darstellt. So steigt die Zahl der basalen DI von durchschnittlich 3 Stämmen pränatal auf etwa 4 postnatal an und läßt bei altersabhängiger Steigerung des Verzweigungsgrades die Zunahme der Dendritenzahlen erst in der II. bis IV. Ordnung erscheinen mit anschließender Abnahme der Zahl bei Dendriten höherer Ordnung. Bemerkenswert ist, daß in der Anzahl der basalen Dendriten nach P 10 keine weitere Veränderung mehr zu verzeichnen ist (Abb. 30, Tab. 3).

Im Gegensatz dazu erfolgt die Entwicklung im apikalen Seitendendritenbereich in Form einer starken postnatalen Steigerung in der Zahl der DI ausgehend von 2 Stämmen nahezu ohne Verzweigung an pränatalen Neuroblasten bis zu 15 Seitendendriten I. Ordnung bei P 20, von denen aber ca. 50 % unverzweigt bleiben. Die Zunahme der Dendritenzahl ist hierbei über alle Ordnungen fast kontinuierlich bis zum 20. Lebenstag zu verfolgen, wo nach ENGLISCH et al. (1974) nahezu die endgültigen Werte erreicht sind (Abb. 30, Tab. 3). Während basale Dendriten vereinzelt Verzweigungen bis VII. Grades zeigen, sind bei Seitendendriten nur Äste bis maximal der V. Ordnung beobachtet worden.

In der Darstellung der durchschnittlichen Länge der Basaldendriten bestimmter Ordnung findet man bis P 10 keine signifikanten Unterschiede. Es prägt sich immer deutlicher eine

Kurvenform aus, die zuerst einen Anstieg bis zu einem Maximum mit nachfolgendem geringen Abfall aufweist. Ein wesentlicher Längenwachstum der Dendritenäste ist zwischen den 10. und 20. postnatalen Lebenstag festzustellen, nur zahl aber nicht in der I. Ordnung auswirkt. Es erhöht über alle Ordnungen zuerst ein steiler, dann ein langsamerer Anstieg bis zum Maximum in der V. Ordnung mit anschließendem leichten Abfall (Abb. 30, Tab. 3). Bei den Seitendendriten dagegen ist von P 24 bis P 3 und von P 10 bis P 2? deutlich ein starker Wachstumsschub nachzuweisen, der aber keine Betonung bestimmter Ordnungen erkennen läßt (Abb. 30, Tab. 3). Ein besseres Kriterium für das Dendritenwachstum stellt die Gesamtdendritenlänge pro Ordnung dar, die ein Maß der vorhandenen rezeptiven Oberfläche bezogen auf die räumliche Entfernung von Perikaryen bzw. von Rezeptormaxima bildet. Hierbei zeigt sich auch im lateralen Dendritenfeld, daß zwischen allen Altersstufen eine absolute Längenzunahme stattfindet, die besonders die Zeit zwischen P 5 und P 10, sowie P 10 und P 20 betrifft. Die größte Dendritenlänge findet sich dabei im Bereich der 3. und 4. Ordnung (Abb. 30). Die Seitendendriten zeigen bei dieser Darstellung nicht nur die deutlichsten Kurvenformen der o.g. Längenunterschiede in den Altersstufen, sondern lassen außerdem, daß die Verzweigung der Seitenäste als Maß der dendritischen Oberflächen pro Ordnung beträchtlich zunehmend erfolgt und daß hier die Dendritenkonzentration im Bereich der I. und II. Ordnung zu verzeichnen ist (Abb. 30, Tab. 3).

Bei der graphischen Darstellung der Spinezahlen pro Dendrit bzw. Seitendendrit n-ter Ordnung ergeben sich Kurvenbilder, die in der Form denen der Längenmessungen ähneln. So finden wir an basalen Dendriten einen steilen ansteigenden und

langsam abfallenden Teil der Kurve, der bei den Stadien bis P 10 wieder den Anfangswert erreicht, bei P 20 aber erheblich darüber bleibt. Ersichtlich wird, daß die Spineentwicklung bis P 5 minimal ist, bis P 10 ein kleiner und bis P 20 ein großer Sprung in der Zunahme der Spinezahlen erfolgt. Dabei ist der Anstieg bis zur II. Ordnung am steilsten und erreicht in der IV. Ordnung den Gipfelpunkt (Abb. 31, Tab. 4). An den Seitendendriten findet sich pränatal noch keine darstellbare Menge an Spines bzw. spineähnlichen Strukturen. Zwischen P 5 und P 10 sowie P 10 und P 20 treten aber ähnliche Sprünge in der Zunahme der Spinezahlen auf, wie bei Basaldendriten. Die Verteilung über die verschiedenen Ordnungen erscheint annähernd gleichmäßig. Für das Stadium P 20 ist eine Erhöhung der Spinezahlen in der II. Ordnung und ein nachfolgendes Absinken statistisch zu sichern. Diese Unterschiede dokumentieren sich auch in der Spinedichte.

Die Berechnung der Gesamtspinezahl für die Basal- und Seitendendriten n-ter Ordnung verdeutlicht in der halblogarithmischen Darstellung der Abb. 31 die hochsignifikanten Steigerungen zwischen den Altersstufen, die ab P 5 jeweils fast eine Größenordnung betragen, ebenso wie die typische, nahezu glockenförmige Verteilungskurve über den Ordnungen der basalen Dendriten und den mit kurzem Anstieg und relativ steilem Abfall versehenen Polygonzug der Spinewerte über den Seitendendriten (Abb. 31, Tab. 4).

Ein wichtiger Parameter, der durch die Eliminierung des Einflusses unterschiedlicher Längen eine komplexere Vergleichsmöglichkeit ergibt, ist die Spinedichte. Hier zeigt die statistische Auswertung eine sehr geringe Zunahme der

Werte zwischen E 21 und P 5, eine deutlichere Steigerung bis P 10 und etwa eine Verdreifachung des Spinewertes pro 1 µm Dendritenstrecke bei P 20 (Abb. 31, Tab. 4). Bei Betrachtung der Spinedichte, bezogen auf die jeweiligen Dendritenordnungen, ergeben sich bei den apikalen Seitendendriten in allen Altersstufen keine nachweisbaren Unterschiede. Bei Basaldendriten hingegen entwickeln sich bis P 20 Gruppendifferenzen zwischen den Ordnungen, die sich mit 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit statistisch sichern lassen. Das trifft aber auch für den unerklärlichen nochmaligen Anstieg des Wertes in der VI. Ordnung zu, der sich zwar auch nach den Ergebnissen von ENGLISCH et al. (1974) andeutet, aber wahrscheinlich doch auffällig und auf die geringere Anzahl von Dendriten höherer Ordnung zurückzuführen ist (Abb. 31, Tab. 4).

3.4.2.3. Die Ausbildung des Verzweigungsmusters

Unterschiede zwischen den verschiedenen dendritischen Anteilen der CA1-Pyramidenneurone lassen sich auch aus der Entwicklung des Verzweigungsmusters entnehmen. So zeigt sich in der Anzahl der Verzweigungspunkte und der freien Dendritenendigungen (fDE) bei Betrachtung am Gesamtneuron ein etwa gleichartiger Anstieg mit der größten Steilheit zwischen dem 5. und 10. postnatalen Tag. Die nachfolgende geringere Steigung bis P 20 deutet auf die Annäherung an das vollausgebildete Stadium hin (Abb. 32). Aus dem gleichförmigen Verlauf der beiden Gesamtkurven resultiert auch die Tatsache, daß der Quotient aus der Zahl der fDE pro Verzweigungspunkt (VP) für das Gesamtneuron über alle Altersstufen nahezu konstant bleibt. Ein gleiches Verhalten zeigt dieser Quotient auch bei den basalen Dendriten und für das apikale Büschel. Eine Ausnahme bilden lediglich die apikalen Seiten-

dendriten, da hier Verzweigungen überhaupt erst postnatal auftreten. Ab P 5 erfolgt zwar eine stetige Zunahme der Zahl der VP, aber selbst im adulten Stadium zeigen fast 50% der DI überhaupt keine Verzweigung. Basaldendriten lassen bis P 5 eine langsame Erhöhung der Zahl der VP und damit auch der fDE erkennen, liegen bei P 21 deutlich über den Werten der Seitendendriten, aber noch unter denen des apikalen Büschels. Während in weiteren für das apikale Spitzenfeld nur noch ein sehr geringer Anstieg dieser Werte erfolgt, nehmen die Verzweigungen im Gebiet der Basaldendriten bis zum Maximum bei P 10 erheblich zu. Die Seitendendriten zeigen zwar eine stetige Zunahme der VP, deren Gipfel bei P 20 noch nicht erreicht ist, liegen im Verzweigungsgrad dann aber erst bei Werten des apikalen Büschels, unter denen der Basaldendriten.

Wesentlich ausgeprägter ist der Anstieg in der Zahl der fDE im Seitendendritenfeld, wobei der Maximalwert der Basaldendriten bis P 20 deutlich überschritten wird und noch eine weitere, wenn auch nicht so starke Erhöhung bis zum adulten Stadium auftritt. Die Ursache für dieses Verhalten im Seitendendritengebiet liegt darin, daß neben der verzweigungsbedingten Zunahme der Zahl von Dendriten höherer Ordnung eine wachsende Menge von DI aus den Hauptdendriten aussprießen ohne eine adäquate Steigerung der Verästelung (Abb. 32, Tab. 5).

Diese Unterschiede der Dendritenfelder lassen sich auch durch den Verzweigungsindex dokumentieren, der die Zahl der freien Dendritenendigungen, bezogen auf die Menge der Dendriten I. Ordnung, beinhaltet. Für Seitendendriten sind nach oben Gesagtem die niedrigsten Werte mit nur geringer Steigerung zu erwarten. Basaldendriten, dienur eine geringe

Verzweigung der DI postnatal aufweisen, müssen wegen des hohen Verzweigungsgrades den stärksten Anstieg zwischen P 5 und P 10 und nachfolgend nur noch eine geringe Veränderung im Verzweigungsindex besitzen. Für das apikale Dendritenbüschel kann sich im Altersverlauf der Verzweigungsindex kaum ändern, da alle bisher beschriebenen Werte nur geringe Bewegungen aufgewiesen haben. Der trotzdem sichtbare Kurvenanstieg von P 10 bis P 20 ist dennoch überbetont, da schließlich jeweils nur zwei DI vorhanden sein können und sich damit mehr oder weniger zufallsbedingte geringe Schwankungen extrem stark niederschlagen (Abb. 32, Tab. 5).

3.4.2.4. Besonderheiten der Spineverteilung an apikalen Seitendendriten

Die Tatsache, daß an apikalen Seitendendriten die Spineverteilung nach dem Ordnungsprinzip nicht als definiertes Muster mit signifikanten Gruppenunterschieden beschrieben werden kann, läßt auch wegen des hohen Anteils unverzweigter DI den Versuch einer anderen Gruppenzusammenfassung notwendig erscheinen. Hierzu wurden mit Hilfe der Varianzanalyse die Spinedichten folgender Dendritenabschnitte bei P 20 miteinander verglichen:

1. alle DI ohne Verzweigungen,
2. alle DI mit folgender Aufzweigung,
3. alle DII (DIII), die noch weitere Zweige entlassen und
4. alle frei endigenden Seitendendriten (außer der Gruppe unter 1.)

Diese Auswertung erbrachte vor allem durch die Ausklammerung der unverzweigten Dendriten I. Ordnung interessante Unterschiede auf einem Signifikanzniveau von > 99%. Die niedrig-

ste Spinedichte fand sich mit 0,46 Spines/µm in der Gruppe 2, gefolgt von einem Höchstwert von 0,64 über die anschließenden Dendritenabschnitte (Gruppe 3). Die Gruppe 4 (frei endigende Dendriten) wies mit 0,56 eine Spinedichte auf, die sich von den vorgenannten Gruppen, aber nicht von der Gruppe der unverzweigten DI unterscheiden ließ (0,54 Spines/µm). Die genannten Ergebnisse lassen folgende Schlüsse zu:

1. Auch an Seitendendriten findet man ein ähnliches Spineverteilungsmuster, wie es bei Basaldendriten entsprechend dem Ordnungsprinzip bereits nachgewiesen werden konnte. Es wird bei formeller Berechnung der Gruppenwerte lediglich durch den hohen Anteil der unverzweigten DI überdeckt.
2. Die Spinedichte an nicht vorzweigten Seitendendriten I. Ordnung entspricht mit 0,54 annähernd dem Mittelwert für das gesamte seitliche Dendritenfeld. Die Übereinstimmung mit den Wert für frei endigende Seitendendriten (0,56 Spines/µm) ist zufällig, da dieser aus dem Absinken der Spinezahlen mit steigender Entfernung vom apikalen Hauptdendriten resultiert und folglich nicht mit dem o.g. Mittelwert identisch sein kann. Diese Befunde lassen vermuten, daß auch entlang der unverzweigten DI Unterschiede in der Spinedichte bestehen.

3.4.2.5. Die basalen und apikalen Einzeldendritenfelder

Wenn auch aus der Untersuchung der Dendritenstruktur nach dem Ordnungsprinzip interessante Ergebnisse zur Anordnung der dendritischen Bildungen in Relation zum Zellkörper gefunden werden können, so erbringt doch die Betrachtung und der Vergleich der Einzeldendritenfelder (Definition siehe Material und Methodik) eine große funktionelle Relevanz

der Daten, da jedes dieser Felder im Ganzen eine entscheidende Bedeutung für die Informationsvorarbeitung des Neurons besitzt (ANŠAVSKIJ et al. 1971, BOGOSLOVSKAJA et al. 1971). Dazu sollen im Besonderen die Einzeldendritenfelder der basalen und Seitendendriten verglichen werden. Entsprechende Daten für das apikale Dendritenbüschel ergeben sich aus den Gesamtwerten, da jeweils nur zwei Ursprungsdendriten pro Zelle vorhanden sein können. Aus dem Aufbau der Einzeldendritenfelder (EDF), deren Anzahl definitionsgemäß mit der jeweiligen Menge der DI übereinstimmen muß, ergeben sich bereits deutliche Unterschiede zwischen den basalen und apikalen EDF sowohl in der Länge als auch in der absoluten Spinozahl, da bei den Seitendendriten die Zahl der DI größer, der Verzweigungsgrad aber geringer ist als im basalen Feld. Solche Unterschiede sind in jeder Altersstufe deutlich erkennbar, statistisch hochsignifikant und vergrößern sich mit zunehmendem Alter (Abb. 33, Tab. 7). Die entwicklungsbedingten Veränderungen gehen bei den basalen EDF zwar von einem höheren Anfangswert vor allem in der Dendritenlänge aus, doch sind die Zunahmen hinsichtlich Länge und Spinozahl erst ab P 5 deutlich ansteigend. Bei den Einzeldendritenfeldern der apikalen Seitendendriten kann man schon von E 21 bis P 10 einen geringen, aber statistisch zu sichernden Anstieg beobachten, der danach bedeutend zunimmt.(Abb. 33, Tab. 6). Die Tendenz zur Annäherung an Werte adulter Tiere läßt sich aus der Kurvenform bei vier Altersstufen nicht ableiten.

Die Spinedichte als abhängige Größe zeigt ein etwas anderes Verhalten als die bisher angeführten Daten der EDF. Wohl ergeben sich im zeitlichen Ablauf für die Basaldendriten ab P 5 und die Seitendendritenfelder ab E 21 hochsignifikante Steigerungen, doch läßt sich innerhalb der Alters-

stufen zwischen beiden Arten der EDF aus dem vorliegenden Material kein Unterschied statistisch sichern (Abb. 33, Tab. 6). Die graphische Darstellung deutet mit einer erkennbaren Tendenz der Annäherung der Kurven für die basalen und spikalen Einzeldendritenfelder in Zusammenhang mit der nach P 20 noch bestehenden Entwicklungsbereitschaft der Seitendendriten an, daß später die Spinedichte der seitlichen EDF über die der basalen ansteigt.

3.4.3. Zusammenfassung der quantitativen Ergebnisse für das gesamte CA1-Pyramidenneuron

Die Zusammenfassung der bisher gewonnenen Befunde zu Angaben über das Gesamtneuron bzw. für die vier erfaßten dendritischen Teilgebiete, läßt einerseits bereits beschriebene Erkenntnisse noch einmal deutlich werden, weist aber andererseits auf die progressive Entwicklung des Leistungsniveaus der Zelle hin, das eng an die gemeinsame Tätigkeit aller neuronalen Anteile geknüpft ist. Die Wahl der halblogarithmischen Form für die Darstellung dieser Resultate ermöglicht eine übersichtliche Gestaltung der Kurven in einem Diagramm. Die Steilheit der jeweiligen Kurvenabschnitte ist gleichzeitig ein gutes Maß für die Geschwindigkeit der Wachstumsvorgänge zwischen den definierten Altersstufen. Augenfällig ist in Abbildung 34 als erstes der gleichmäßig steile Anstieg sowohl der Dendritenlänge als auch der Gesamtspinezahl am Gesamtpyramidenneuron. Die größere Steilheit für die Spinewerte zeigt eine im Vergleich zum Längenwachstum beschleunigte Entwicklung dieser Strukturen an. Die einzelnen Dendritenabschnitte verhalten sich aber sowohl in Bezug auf die Kurvenanstiege als auch in der Linearität ihrer ontogenetischen Veränderungen sehr different.

Bei beiden Parametern, Länge und Spinezahl liegen die Ausgangswerte in Stadium E 21 für das apikale Dendritenbüschel am höchsten und für die Summe der Seitendendriten am niedrigsten. Umgekehrt verhält sich die durchschnittliche Steilheit der Kurven, die für die Daten von Seitendendriten am größten, für Basaldendriten etwas geringer und für das apikale Büschel deutlich kleiner ist. Das führt bei beiden Parametern zu einer Überschneidung der Verlaufskurven zwischen dem 10. und 20. postnatalen Tag, so daß bei P 20 die Werte für Seiten-, Basaldendriten und apikales Büschel in dieser Reihenfolge deutlich getrennt untereinander liegen (Abb. 34, Tab. 7)

Diese Entwicklung drückt sich auch in Veränderungen des prozentualen Anteiles der dendritischen Bereiche am Gesamtneuron aus. So sinkt der Prozentsatz des apikalen Dendritenbüschels in der Dendritenlänge von 68% bei E 21 auf 23% bei P 20 und in der Spinezahl von 50% (P 5) auf 21%. Dagegen steigt der Anteil der Basaldendriten von 21% auf 32% in der Länge und auf 33% in der Spinezahl. Die größte Steigerung ist wie erwartet bei den Seitendendriten zu verzeichnen, wo ausgehend von 2 bzw. 1% bereits bei P 20 41% Längen- und 42% Spineanteil am Gesamtneuron erreicht werden. Der morphologische Anteil des apikalen Hauptdendriten ist relativ gering und sinkt bei beiden Parametern von etwa 10 auf 4% bei P 20 ab. Auch in den Absolutwerten muß die Entwicklungskurve für den Spitzendendriten unter denen anderer Dendritengebiete liegen. Dabei ist aber eine starke, statistisch gesicherte Längen- und Spinezahlzunahme bis P 10 zu verzeichnen, deren Steilheit danach abnimmt und nur noch bei den Spinezahlen eine signifikante Zunahme aufweist (Abb. 34, Tab. 7). Unterschiede in der Steigung der Kurven zwischen verschiedenen Altersstadien gibt es auch bei den anderen dendritischen Teilen, wobei die größte Steil-

heit jeweils die Etappen des stärksten Wachstums und damit auch der größten Empfindlichkeit auf äußere Einflüsse markiert. Die flache Kurve der Daten für das apikale Dendritenbüschel zeigt an, daß hier die postnatale Periode für das Längenwachstum wenig Bedeutung hat. Dagegen ist die Zunahme der Spinezahlen noch bis P 10 recht erheblich, danach aber deutlich geringer.

Die stärkste Entwicklung durchlaufen die apikalen Seitendendriten, was an der fast gleichmäßigen Steigerung der Daten bis P 20 erkennbar wird. Dabei macht dieses Beispiel anhand der größeren Steilheit der Kurve der Längenmeßwerte gegenüber der der Spinezahlen zwischen E 21 und P 5 deutlich, daß der Entwicklung des Spinebesatzes stets erst ein stärkeres Längenwachstum vorhergeht (Abb. 34, Tab. 7).

Der Vergleich der Spinedichte ergibt bei entsprechend vorsichtiger Bewertung der Spinezahlen aus embryonalem Material einen sehr ähnlichen Verlauf für alle Dendritengebiete des Neurons, ohne daß sich aus den vorliegenden Daten Unterschiede innerhalb der gleichen Altersstufe statistisch sichern lassen. Doch kann man im Zusammenhang mit den anderen, bereits beschriebenen Resultaten vermuten, daß sich die im Diagramm angedeuteten Differenzen mit der Umkehr der Positionen zueinander verifizieren lassen. Das heißt, daß in der Entwicklungsperiode zwischen dem 10. und 20. postnatalen Lebenstag die Spinedichten für das Seitendendritenfeld am höchsten und für das apikale Dendritenbüschel am geringsten werden, den Wert für das basale Feld in der Mitte haltend. Offensichtlich kann ein solches Verhalten, das für adulte CA1-Pyramidenneurone bereits beschrieben wurde (ENGLISCH et al. 1974) erst nach Auswertung noch größerer Datenmengen eindeutig dargestellt werden.

4. Diskussion

4.1. Diskussion der qualitativen Befunde zur normalen Ontogenese efferenter hippocampaler Neurone

Für die Imprägnation von Gehirnen aus ontogenetischen Tierreihen erweist sich die GOLGI-Silber-Methodik (GOLGI 1873) als vorteilhaft, da es hier auf Einzeldarstellungen von Neuronen bei Vollständigkeit zumindest der dendritischen Fortsatzfelder und ihrer speziellen Strukturen, der Spines, ankommt. Durch die Ablagerung der Lipoprotein-Chrom-Silber-Verbindung (VALVERDE 1970) innerhalb der Zelle wird eine natürlichere Darstellung gewährleistet als vergleichsweise durch die Auflagerung der Quecksilbersalze bei der GOLGI-COX-Modifikation. Besonders ungünstig wirkt sich bei letztgenannter Methode die Auflagerung auf die Spinestrukturen aus; wodurch erhebliche Verklumpungen entstehen können. Jedoch könnten dabei Strukturen, wie z.B. terminale Dendritenstrecken, die aufgrund ihres geringen Durchmessers unter dem Auflösungsbereich des Lichtmikroskops liegen, noch sichtbar gemacht werden (PAPPAS und PURPURA 1961). Verschleiert werden durch die GOLGI-Methode auch axosomatische und axodendritische Verbindungen dargestellt, obwohl in allgemeinen im Kontakt stehende Zellen (z.B. PURKINJE-Zelle und zugehörige Korbzelle im Cerebellum) nicht zugleich imprägniert sind (VALVERDE 1970). Allerdings geht aus GOLGI-Präparaten nicht eindeutig hervor, ob Strukturen, die als zusammenliegend gesehen werden, auch funktionell in Zusammenhang stehen, das nur durch die Elektronenmikroskopie zu klären wäre (HOBACK and PURPURA 1961).

Für quantitative Untersuchungen und zur Deutung elektronenoptischer Befunde hat besonders die GOLGI-rapid-Methode in den letzten Jahren größere Bedeutung erlangt (SCHEIBEL and SCHEIBEL 1970a). Nach unseren Erfahrungen sollte man für

Tiermaterial älter als 10 Tage trotz des etwas größeren Zeitaufwandes die GOLGI-KOPSCH-Imprägnation der schnellen GOLGI-Reaktion mindestens als ebenbürtig betrachten. Wir fanden eine größere Sicherheit bei der Darstellung auf optisch helleren Untergrund, ohne daß sich irgendwelche Unterschiede in der Vollständigkeit der Zellfortsätze und Spinemargen für beide Methoden ergaben.

Es ist unbestritten, daß bei der Untersuchung von biologischen Prozessen erst die Anwendung verschiedener methodischer Verfahren zur endgiltigen Klärung der Vorgänge beitragen kann, besonders bei Untersuchungen über die Entstehung von Neuroblasten und die Art und Weise ihrer Migration. So konnte die Autoradiographie den Beweis erbringen, daß eine aktive Migration von Zellelementen aus der Matrix heraus erfolgt und ein Durchwandern bereits gebildeter Schichten durch nachfolgende Zellen ein allgemeines Prinzip sowohl im Neokortex als auch im Hippocampus darstellt (SMART 1961, ANGEVINE and SIDMAN 1961, ANGEVINE 1963, 1964, 1965, ALTMAN and DAS 1965, 1966, FUJITA 1965, ALTMAN 1966, 1970; auch durch Elektronenmikroskopie: CALEY 1966, CALEY and MAXWELL 1968, FUJITA and FUJITA 1963, FUJITA 1967, BUTLER and CALEY 1972). Dadurch wurden auch die Ansichten von TILNEY (1933) widerlegt, wonach die Migration in drei Wellen und nicht stetig bis zum Aufbrauch verliefe und eine Aufschichtung von außen nach innen erfolgen sollte. Ausgangsort für den Migrationsprozeß ist die Matrixzone, deren Zellelemente nach autoradiographischen und elektronenmikroskopischen Befunden (BELLAIRS 1959, FUJITA and FUJITA 1963, FUJITA 1967, HELLER et al. 1966, WECHSLER und HELLER 1967) als einheitliche Population von undifferenzierten Zellen aufzufassen sind. Die sich auch in der GOLGI-Imprägnation darstellende primordiale Bipolarität gilt als Zeichen für primitive "epitheliale" Zellen, die sich in Kontakt nicht in Teilung

befinden und während der Mitose wahrscheinlich apolar sind (WEISSER und KELLER 1967). Auf diese bipolaren Zellen findet häufig der von HIS (1887) eingeführte, auf der inzwischen korrigierten Vorstellung von "Myelospongium" beruhende Begriff "Spongioblast" Anwendung (STENSAAS 1967a). Dabei muß aber betont werden, daß es sich trotz der späteren teilweisen Umwandlung nicht um Glioblasten handelt.

Im ersten Differenzierungsschritt entstehen aus einigen Matrixzellen Neuroblasten, die ihre Teilungsfähigkeit verlieren und sofort zur Mantelzone auswandern. Erst wenn die Neuroblastenbildung endet, beginnt die Differenzierung verbliebener Matrixzellen zu Glioblasten (zweite Migration nach LORENTE de NÓ 1933) und Ependymzellen (FUJITA 1967, ÖSTRÖM 1967). Die nunmehr vorhandenen bipolaren "Spongioblasten" sind somit als Glioblasten definiert (GODINA 1951) und nach weiterer Entwicklung nur noch als Ependymoblasten aufzufassen. Die Existenz bipolarer Elemente in Form entweder von Matrixzellen, Glio- oder Ependymoblasten, die ihre apikalen, primordialen Fortsätze bis in die subpiale Zone entsenden, ist für die frühen Stadien der neuronalen Entwicklung, für die Migrationsphase, von fundamentaler Bedeutung. Auf ersten Erkenntnissen dazu beruhte die Hypothese von BERRY und ROGERS (1965), wonach in Anschluß an die Kernteilung die Wanderung eines der entstandenen Nuclei innerhalb des Primitivfortsatzes und erst danach die Abtrennung der Tochterzelle mit anschließender Differenzierung erfolgen sollte (auch BERRY und ROGERS 1967 in Zellkultur). Ähnliche Vorstellungen sind auch aus den Arbeiten von MOREST (1968a, 1969a, v.a. 1970) zu ersehen. Er gibt an, daß die Wanderung des Nucleus zum Teil sogar erst dann abläuft, wenn sich am Ort der endgültigen Lokalisation der Zelle schon das Axon und Dendritenzweige gebildet haben. Die Elektronenmikroskopie hat diese Frage geklärt; der bipolare

Neuroblast wandert in engem Kontakt an einer Radialfaser (äußerer Fortsatz eines "Spongioblasten") entlang (RAKIĆ 1972). Folglich bringen Wachstumsverschiebungen im Verlauf solcher Leitstrukturen (s. Abb. 25) Änderungen im Zielort wandernder Neuroblasten mit sich. Sofern sich die Bindung an bestimmte Leitstrukturen als allgemeines Prinzip für die Migrationsvorgänge im ZNS herausstellt, läßt sich aus dem sukzessiven Auftreten und der entwicklungsbedingten Richtungsänderungen im Verlaufe definierter Fortsätze, seien es solche von Spongioblasten oder auch kortikopetale neuronale Fasern (HICKS and D'AMATO 1968, DERER 1974), für jeden Ursprungsort der Matrix und jeden Zeitpunkt des Migrationsbeginnes, der Zielort des Neuroblasten vorhersagen. Außerdem kann ein Durchwandern bereits gebildeter neuronaler Zellschichten mittels solcher Hilfseinrichtungen nicht nur ohne Schwierigkeiten erfolgen, sondern dürfte auch für die progressive cerebrale Organisation (Aufschichtung, Kontaktgewinnung) unbedingt notwendig sein. Wichtig wäre in diesem Zusammenhang noch die Klärung der Frage, ob ein "Umsteigen" des Neuroblasten auf eine andere, möglicherweise kreuzende Leitstruktur oder auch eine gewisse ungebundene Migration möglich ist und ob auswachsende Fortsätze ebenfalls notwendig an bestimmte Faserverläufe oder Haftpunkte (andere Neuroblasten bzw. deren Fortsätze, piale oder ependymale Oberflächen oder Gefäße) gebunden sein müssen. In Frage steht auch noch, durch welche mechanischen (Kontakte) oder humoralen Faktoren der Ort der Endlokalisation des Neuroblasten markiert ist und ob die Differenzierung - abgesehen von den migrationserleichternden zwei kurzen primordialen Fortsätzen (RAKIĆ 1972) erst nach Ankunft am Ziel der Wanderung (ÅSTRÖM 1967, HICKS and D'AMATO 1968) oder bereits beim Durchziehen von Zellschichten (Kortikalplatte)

(BUTLER and CALEY 1972) beginnen kann. Lageveränderungen von nahezu oder völlig differenzierten Neuronen (GODINA 1951, BOGOLEPOVA 1970) dürften eher relativ und auf Veränderungen im Schichtenaufbau durch später einwandernde Zellen bzw. Fasersysteme zurückzuführen sein.

Auch im Hippocampus sind vor Auftreten der ersten, im GOLGI-Bild eindeutigen Neuroblasten, bipolare Matrixzellen gefunden worden (Abb. 3a - c), deren apikale Fortsätze zumindest in den Regionen CA1 bis CA4a als Leitstrukturen für die Migration dienen können. Grundsätzlich anders verläuft die Frühentwicklung der Fascia dentata, was in dieser Arbeit nur wegen des Zusammenhanges mit der CA4b-Region interessiert. Bereits LEVI (1904) beschrieb, daß die Fascia dentata direkt der Keimschicht entstamme, unabhängig von der Schicht der Ammonszellen und ohne morphologische Kontinuität zwischen beiden Bildungen existiere. Genauer gesagt, besteht die erste Formation der Area dentata aus einem Häufchen von Matrixzellen, dem Primordium hippocampi (GODINA ed BARASA 1964 u.a.), aus dem sich zuerst Neuroblasten der polymorphzelligen Schicht (entspricht Gebiet CA4b) und des Stratum moleculare fasciae dentatae differenzieren sollen, gefolgt von einer ungewöhnlich langen Bildungsphase der Körnerzellen, die in die postnatale Lebenszeit hineinreicht (ANGEVINE 1964). Postnatal sind zusätzlich einwandernde Zellen nachgewiesen worden, die der Matrix des Seitenventrikels entstammen und durch Faserbündel der Fimbria und das teilweise differenzierte Stratum oriens ihren Weg nehmen müssen (ALTMAN and DAS 1966, ALTMAN 1966). Wohl findet man auch im übrigen Hippocampusgebiet noch postnatal eine Matrix mit bestimmter Mitoseaktivität (KUNZ et al.1971), doch ist die Bildung der Pyramidenzellen ausschließlich eine Aufgabe der pränatalen Periode (ALTMAN and DAS 1966).

Problematisch erscheint in Vergleich der GOLGI-, autoradiographischen und allgemein-histologischen Darstellungen anderer Autoren die Entstehung der von den Blättern der Fascia dentata eingeschlossenen multipolaren CA4b-Neurone. So nehmen GODINA ed BARASA (1964) beim Schaf, HUMPHREY (1966) am menschlichen Hippocampus und BROWN (1967) bei Fledermäusen aber auch ALTMAN and DAS (1966) als gesichert an, daß diese Neurone gemeinsam mit den Körnerzellen der Fascia dentata aus dem Primordium hippocampi entstammen und somit trotz des kontinuierlichen Anschlusses an die Pyramidenzellschicht eigentlich keine Neurone des Ammonshornes sondern der Fascia dentata darstellen. Nach unserer Auffassung weisen die spinedichte und pyramidenähnliche Dendritenstruktur sowie das Projektionsfeld dieser efferenten Neurone ebenso wie der nahtlose Übergang von CA4b auf CA4a und CA3 auf eine andere Möglichkeit der Bildung hin. Die Zugehörigkeit der multipolaren Neurone aus CA4b zur Fascia dentata würde schließlich bedeuten, daß aus einem Matrixzellhäufchen, das offensichtlich nicht unmittelbar zur Kortikalplatte gehört und vor allem zur Bildung von uniformen Körnerzellen prädestiniert ist, trotzdem in einer analogen Weise efferente Neurone von pyramidenähnlicher Organisation, deren Axonkollateralen direkt in Faserbündel ("longitudinal association path" und SCHAFFER-Kollateralen) der angrenzenden Zellschichten integriert werden, unabhängig von der Nachbarschaft entstehen können. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang auch der Befund, daß Dendriten von multipolaren CA4b-Neuronen in keinem Falle in die Schichten der eigentlichen Fascia dentata hineinreichend gefunden wurden, während dies bei einer großen Anzahl der Interneurone aus dem gleichen Gebiet vorkommt (s. Abb. 24 c, h, 27-11, 28-6, 10) (auch GODINA ed BARASA 1964). Möglicherweise sind die multipolaren, modi-

fizierten Pyramiden aus CA4b Abkömmlinge der Kortikalplatte; ein Teil oder auch sämtliche kurzaxonige Neurone dieses Bereiches können dem Primordium hippocampi entstammen und würden somit eigentlich Fascia-dentata-Neurone darstellen. Für diesen Gedanken spricht auch die Gliederung der intrahippocampalen Neuronenkette in drei Gruppen, deren Beeinflussungsmöglichkeiten eindeutig polarisiert sind (ANDERSEN et al. 1971, HJORTH-SIMONSEN 1973).

Die erste Zellgruppe bilden die Körnerzellen der Fascia dentata, deren Moosfaseraxone zuerst mehr diffus (CA4b) dann in einen infra- und suprapyramidalen Bündel die Dendritenschifte der CA4a-Pyramiden erreichen, um zuletzt nur noch suprapyramidal an apikalen Dendritenstämmen und Perikarya der CA3-Pyramidenneurone zu enden, einschließlich der Region, die von LORENTE de NÓ (1934) als CA2 bezeichnet und für moosfaserfrei gehalten wurde (BLACKSTAD 1963, BLACKSTAD et al. 1970). In unterschiedlichem Umfang wird der mit den Moosfasersystem in Kontakt stehende Bereich in der Literatur als Ausgangsort der SCHAFFER-Kollateralen - aufsteigender Axonkollateralen, die im Stratum lacunosum (LORENTE de NÓ 1934) oder im oberen Teil des Stratum radiatum (HJORTH-SIMONSEN 1973) der CA1-Region enden - angesehen. Besonders neuere histologische und physiologische Untersuchungen (HJORTH-SIMONSEN 1973) lassen eine gewisse Beschränkung des Ursprungsbereiches der o.g. Kollateralen im Vergleich zu früheren Arbeiten (SCHAFFER 1892, LORENTE de NÓ 1934) vermuten. Demnach würden hauptsächlich efferente Neurone aus dem CA4a- und CA4b-Gebiet eine SCHAFFER-Kollaterale und einen axonalen Zweig in das axial durch die Hippocampusformation verlaufende Bündel des sog. "longitudinal association path" entsenden.

Aus diesen Angaben lassen sich die Schlüsse ziehen, daß erstens eine morphologische Zäsur zu setzen ist zwischen Körnerzellen der Fascia dentata und den multipolaren CA4b-Neuronen und zweitens zwischen CA3, unter Einbeziehung der CA2-Region (Mischzone nach DOINIKOW 1908), und CA1, d.h. zwischen Regio superior und Regio inferior des Hippocampus. Gleichzeitig verweisen der Verlauf des infrapyramidalen Moosfaserbündels und der Ursprung des größten Teiles der intrahippocampalen Assoziationskollateralen auf die enge Zusammengehörigkeit der CA4a- und CA4b-Region hin.
Einen wichtigen Input für die Ammonsformation stellen die der entorhinalen Rinde entstammenden Afferenzen des Tractus perforans ("perforant path") dar. Die meisten Fasern durchqueren entgegen den früheren Ansichten von BLACKSTAD (1956, 1958) obere CA1-Schichten lediglich, überwinden die Fissura hippocampi und enden im mittleren Teil des Stratum moleculare fasciae dentatae an den Dendriten der Körnerzellen sowie im Stratum lacunosum-moleculare der CA3-Region (NJORTH-SIMONSEN 1972, NJORTH-SIMONSEN and JHUNE 1972, NAFSTAD 1967) und stellen damit einen kraftvollen Aktivator für die intrahippocampale Neuronenkette dar (ANDERSEN et al. 1966). Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß die in das Stratum moleculare der Fascia dentata eintauchenden Dendriten von Interneuronen des CA4b-Gebietes, deren Axonplexus schließlich engen Kontakt mit den multipolaren CA4b-Neuronen hat, zumindest die Möglichkeit einer Übertragung des Einflusses der "perforant path"-Fasern auch auf diese Zellen des Hippocampus eröffnen. Ansonsten wird der Fluß der Erregung von der Fascia dentata zur Regio inferior (CA4 und CA3) durch das Moosfasersystem realisiert, das alle Axone der Körnerzellen umfaßt und die Bildung spezifischer dendritischer Membranspezialisationen v.a. an den

apikalen Dendritenstämmen induziert. Dabei handelt es sich zum einen um Strukturen, die wie extrem verlängerte Spinen wirken (Mikrodendriten) und zum anderen um büschelförmig von einer breiten Basis ausgehende dornartige Fortsätze ("excrescences") (BLACKSTAD and KJAERHEIM 1961, HAMLYN 1962, BLACKSTAD 1963). Solche Bildungen lassen sich auch in ihrer ontogenetischen Entwicklung verfolgen und geben Auskunft über die Reifung des Moosfasersystems. Da es sich aber um spezielle Formen des postsynaptischen Pols handelt, die zur Vergrößerung der Kontaktflächen und der synaptischen Wirksamkeit dienen, läßt sich aus ihrem ersten Auftreten bei P 3 bis P 5 - mit möglicher Frühbetonung an CA4c-Pyramiden - nicht schließen, daß vor diesem Zeitpunkt noch keine Moosfasern ihre Zielneurone erreicht haben. Das wäre auch nicht zu erwarten, wenn man von der Hypothese ausgeht, daß die Bildung von postsynaptischen Strukturen einer Induktion durch die Ankunft des präsynaptischen Partners bedarf.

Das zweite Glied der intrahippocampalen Neuronenkette wird wahrscheinlich hauptsächlich durch CA4-Neurone und deren SCHAFFER-Kollateralen (s.o.) dargestellt und erweist sich in vielen Punkten als unterschiedlich zum Moosfasersystem. Zum ersten handelt es sich hier um Axonkollateralen, die das Stratum pyramidale aufsteigend durchqueren und an der Grenze des Stratum radiatum und lacunosum die apikalen Dendriten der CA1-Pyramidenneurone erreichen, während das Axon selbst durch die Fimbria den Hippocampus verläßt. Körnerzellen der Fascia dentata hingegen besitzen keine extrahippocampale Projektion (RAISMAN et al. 1966). Zum zweiten sind die Endigungen der SCHAFFER-Kollateralen im GOLGI-Bild nicht durch postsynaptische Spezialisationen markiert und lassen sich folglich in einer neurohistologischen Studie nicht beschrei-

ben. Auch aus der Lokalisation der Terminale in Relation zum Perikaryon läßt sich eine unterschiedliche Beeinflussungsmöglichkeit beider Systeme an ihren Zielneuronen ableiten. Während die Boutons der Moosfasern dichtgedrängt unmittelbar neben und am Perikaryon enden, muß die Erregung aus den SCHAFFER-Kollateralen einen langen Abschnitt des apikalen Hauptdendriten der CA1-Pyramiden durchwandern, wo durch die große Anzahl der mündenden Seitendendriten und die kommissuralen Afferenzen (ANDERSEN 1960) aus dem kontralateralen Hippocampus vielfältige Modifikationen zu erwarten sind.

Die Tatsache, daß intrahippocampal keine rückläufige Verbindung von der Regio superior zur Regio inferior und von dort zur Fascia dentata existiert (HJORTH-SIMONSEN 1973), unterstützt die Hypothese über die morphologische und funktionelle Trennung der drei neuronalen Kettenglieder in der Ammonsformation, die auch phylogenetisch motiviert ist.

Der Verlauf der o.g. Fasersysteme in einer Lamelle, die senkrecht zur antero-posterioren Achse des Hippocampus steht, berechtigt zur Annahme, daß das Cornu ammonis aus einer Reihe relativ unabhängiger, scheibenförmiger funktioneller Untereinheiten besteht, die durch hemmende und erregende Querverbindungen (v.a. durch den "longitudinal association path") das Verhalten der Nachbarlamellen beeinflussen können (ANDERSEN et al. 1971). Soweit man von der Ausbildung der dendritischen Struktur der beteiligten Zellelemente während der Ontogenese auf die Funktionsfähigkeit eines solchen Systems schließen kann, erscheint eine gewisse Verbindung über die intrahippocampale Neuronenkette spät pränatal wohl möglich, doch dürfte der Beginn einer spezifischen Tätigkeit erst nach dem deutlichen Auftreten der Moosfaserendigungen

und einer merkbaren Spinezahlerhöhung an apikalen Hauptdendriten der CA1-Pyramidenneurone, d.h. nach P 5 anzusetzen sein.

Abhängig von der jeweiligen Problemstellung existieren in der Literatur verschiedene Versuche zur Einteilung der ontogenetischen Entwicklung in Etappen. Dabei hat sich herausgestellt, daß eine Gliederung nach phylogenetischen Gesichtspunkten nicht sinnvoll ist. Es wiederholen sich wohl in der Ontogenese Stadien der Stammesgeschichte (CAJAL 1906, HUMPHREY 1966) u.a. in der Vorherrschaft bestimmter neuronaler Strukturen (MARIN-PADILLA 1972), doch rekapituliert nach MOREST (1969b) die morphologische Historie eines Zelltyps gewöhnlich nicht alle Schritte seiner Evolution. Außerdem treten verschiedene Besonderheiten auf, die aus der Phylogenese nicht bekannt sind (BOGOLEPOVA 1971). WECHSLER und MELLER (1967) nehmen nach elektronenmikroskopischen Befunden eine cytogenetische Einteilung vor. Die Perioden sind ursprünglich nur durch die Existenz der Matrixzellen und danach durch die primordiale Differenzierung gekennzeichnet, wo zuerst Neuro- und dann Glioblasten entstehen. Anschließend folgt die Phase der Zelldifferenzierung und Zellreifung, die durch die Methoden der Elektronenmikroskopie und auch der Neurohistologie gut faßbar ist. Diese Periode der Differenzierung versuchen PURPURA et al. (1964) an Pyramidenzellen, in sich zum Teil überschneidende Ereignisbereiche zu unterteilen. Nach der Entwicklung des apikalen Hauptdendriten folgt demnach die Veränderung des Perikaryons mit Aussprossung der basalen Dendriten und Vervollständigung des apikalen Dendritenbaumes. Zuletzt vollziehen sich Axonausbreitung und -myelinisierung. Als weiteren Einteilungsfaktor bringt MARIN-PADILLA (1971a, b) die sukzessive Ankunft von afferenten Fasern in die Diskussion,

womit sicherlich einer der wesentlichsten Entwicklungsstimuli erfaßt wird.

Hinsichtlich der zeitlichen Zuordnung finden sich für die Ratte häufig gleiche Angaben. So teilt SUGITA (1918) die postnatale Entwicklung im Rattenkortex in drei Perioden von 0. bis 10. Tag (ansteigende Zellzahl), von 10. bis 20. Tag (der Kortex erreicht etwa eine Dicke wie beim adulten Tier) und von 20. bis 90. Tag (Geschlechtsreife) ein. Das stimmt mit der von SYKORA et al. (1965) angegebenen Reifungsperiode für das ZNS der Ratte zwischen dem 0. und 20. Tag und den Aussagen von MARTIN (1962) über den Abschluß der Myelinisierung im Vorderhirn der Ratte um den 18. postnatalen Tag überein. Nach Untersuchungen von MAYNS and GOODHEAD (1959) sind im Rattenkortex zu diesem Zeitpunkt die subjektive faßbaren Reifungsschritte abgeschlossen und nur quantitative Auswertungen können weitere Veränderungen erkennen lassen. Solche Änderungen sind in gewissen Umfang auch zu erwarten, denn Hirngewicht und DNS-Gehalt steigen zum Beispiel noch bis zum 3. Monat an (HOWARD 1973). Große morphologische Bedeutung hat auch die Tatsache, daß im Rattenhippocampus der DNS-Gehalt nach einen Abfall von P 7 bis P 20 mit Beginn der Selbständigkeit und der damit verbundenen höheren funktionellen Anforderungen und milieubedingten Einflüsse bis etwa zum 35. Tag wieder stark ansteigt. Auf eine Erhöhung der Zahl bzw. der Funktionsfähigkeit synaptischer Verbindungen deutet in diesem Zusammenhang auch der bis P 30 steigende Gehalt an biogenen Aminen hin (FORD 1973). Aus den Änderungen im Stoffwechsel ergeben sich für OJA (1966) postnatal zwei Perioden. Die erste resultiert aus der steigenden Zellzahl im Neokortex mit den Höhepunkt am 3. Tag und die zweite schließt mit dem Erreichen von adult-ähnlichen Werten am Ende der zweiten Woche ab. Am umfassendsten ist die Einteilung von MC ILWAIN (1959), da sie die gesamte Ontogenese-

zeit berücksichtigt und auf morphologischen, physiologischen und biochemischen Daten beruht. Er nennt erstens eine Periode der Zellteilung, die drei Viertel der Embryonalzeit einschließt, zweitens eine Wachstumsperiode bis zum 10. postnatalen Tag und drittens die Phase bis P 20, in der hauptsächlich die Myelinisierung erfolgt. Nicht erwähnt sind dabei die Reifungsschritte, die zur Bildung von postsynaptischen Strukturen (Spines) führen. Die genannten Aussagen stammen zwar fast alle aus Untersuchungen zur Entwicklung des Neokortex der Ratte, lassen sich in ihrer allgemeinen Bedeutung gut auf den Hippocampus übertragen und stimmen in gewissen Grenzen mit den vorgelegten Einteilungsversuch überein. Unterschiede ergeben sich v.a. in der perinatalen Periode, da für das Ammonshorn, abgesehen von der Fascia dentata postnatal keine Zunahme in der Zahl neuronaler Elemente mehr erfolgt (ANGEVINE 1963, 1964, 1965, ALTMAN and DAS 1965, KUNZ et al. 1971). Die Differenzen zwischen den Gruppen efferenter Hippocampusneurone sind nicht so erheblich, um über den Rahmen dieser prinzipiellen Einteilung hinauszugehen. Die Bezeichnung der den Entwicklungsphasen zugeordneten Zellstadien erfolgte in Anlehnung an PANNESE (1968) und WENZEL et al. (1973b).

So findet man in der frühen pränatalen Periode (bis ca.E17) nur einheitlich undifferenzierte Matrixzellen, die nach der Teilung z.T. in primitive Neuroblasten übergehen, die zur Migration befähigt sind und spät pränatal erste D i f f e r e n z i e r u n g s s c h r i t t e durchlaufen, bis ihr Zelltyp eindeutig charakterisiert ist (bis zum Ende der Embryonalzeit). Hierauf folgt die frühe postnatale Phase (bis P 10) in der die intermediären Neuroblasten v. a. W a c h s t u m s p r o z e s s e n unterliegen, die die

Grundlage für die spätere Funktionsfähigkeit bilden. Pyramiden um P 10 sind aufgrund ihrer bereits adultähnlichen dendritischen und axonalen Konfiguration und des deutlich angestiegenen Spinebesatzes, der eine gewisse Arbeitsfähigkeit signalisiert, als jugendliche Neurone anzusprechen. Von diesem Alter an konnte z.B. CRAIN (1952) eindeutige kortikale Potentiale ableiten, wodurch diese Altersstufe den Übergang zur späten postnatalen Entwicklungsphase bildet. Dort erfolgt durch die zunehmende Funktionsübernahme besonders nach der Augenöffnung der Tiere um den 15. postnatalen Tag die R e i f u n g zu adulten Pyramidenneuronen. In dieser Zeit liegt für die Ratte eine kritische Phase der Hirnentwicklung (FLEXNER 1955), da sich einerseits die bisher gebildeten Strukturen in der selbständigen Auseinandersetzung des Tieres mit der Umwelt bewähren müssen und zum anderen eine Unmenge sensorischer Inputs in relativ konzentrierter Form die weitere Reifung induzieren und stimulieren.

Bereits für die pränatale Ontogenese der Hippocampusneurone weisen autoradiographische Untersuchungen (ANGEVINE 1963) auf einen früheren Höhepunkt der Wanderungsrate von CA3-Neuroblasten gegenüber CA1-Zellen hin, was auch durch BOGOLEPOVA (1970) für den menschlichen Hippocampus mit dem Hinweis auf eine heterogene Entwicklung von Regio inferior und superior bei Betonung des CA3-Gebietes bestätigt wurde. Der sich hier andeutende Unterschied läßt sich subjektiv aus den vorliegenden Befunden ohne quantitativen Zellvergleich nur in Andeutungen darstellen. Ein Grund dafür könnte in der unbekannten Weise der Zellauswahl für die Imprägnation durch die GOLGI-Methodik liegen, zumal besonders in jungen Stadien zwangsläufig Neuroblasten sehr unterschiedlicher Reifegrade (MOREST 1969b) und damit verbunden wahr-

scheinlich auch unterschiedlicher Argyrophilie, nebeneinander existieren. Aber auch Untersuchungen zur Chemodifferenzierung der Hippocampusformation in der postnatalen Ontogenese weisen auf eine heterochrone Entwicklung der CA-Regionen hin. Regio superior, Regio inferior und Fascia dentata sind nicht nur im Laufe der Differenzierung deutlicher unterscheidbar, sondern besitzen auch unterschiedliche Anstiege der Aktivität sowohl von Transmitterenzymen wie AChE und MAO (RITTER et al. 1971/72, WENK und KRUG 1974) als auch von Oxydoreduktasen (MEYER et al. 1971/72). Die frühesten und steilsten Anstiege der Enzymaktivität konnten quantitativ in der Regio inferior (CA3 und CA4) nachgewiesen werden, was WENK und KRUG (1974) im Sinne des Prinzips der kaudokranialen Hirnreifung interpretieren, wodurch die Region CA1 zum phylogenetisch jüngsten Teil des Hippocampus erklärt wäre. Die Chemodifferenzierung läßt sich auch gut mit den Entwicklungsstadien der Hippocampusneurone korrelieren. So konnte der steilste Aktivitätsanstieg ab P 10, besonders von P 15 bis P 20, also während der kritischen Phase der Hirnreifung gefunden werden (MEYER et al. 1971/72, RITTER et al. 1971/72). Ein adultes Enzymmuster fand sich unter subjektiver Betrachtung um P 35, doch ließen sich mit einer messenden Methode noch bis zum 6. Monat geringe Veränderungen feststellen (WENK und KRUG 1974). Nach Volumenmessungen anhand von GOLGI-COX-Präparaten konnten auch ENGELHARDT et al. (1967) ein schnelleres Wachstum und eine frühere Reifung bei CA3-Pyramiden gegenüber CA1-Zellen nachweisen. Im Alter von vier Wochen (P 28 - 30) fanden die Autoren keinen Unterschied mehr zu adulten Neuronen, das auch mit den Ergebnissen der vorliegenden metrischen Auswertung annähernd übereinstimmt. In Abweichung zu o.g. Autoren konnte jedoch, auch im Gegensatz zu Beschreibungen kortikaler Neurone, bei neugeborenen Ratten kein Pyramidenneuron ohne basale Dendriten, sondern

sogar vereinzelt Dendritenverzweigungen bis zur III. und IV. Ordnung bereits im Stadium E 21 beobachtet worden. Zur Erklärung dieser Differenzen könnten eventuell Unterschiede in der Imprägnationsfähigkeit der verschiedenen GOLGI-Methoden für ungleich differenzierte Nervenzellen diskutiert werden.

Bei Betrachtung wachsender Neuroblasten fallen einige morphologische Besonderheiten auf, die ihren Zustand eindeutig charakterisieren. So erscheinen Zellkörper und Dendritenstämme zuerst mehr, dann weniger disproportional groß, mit beträchtlichen Unterschieden im Durchmesser. Hinzu kommen Verdickungen (Varikositäten) im Verlauf und an den Enden der Fortsätze (Wachstumskolben). Erste Sprossungen werden meistens von diesen Bildungen abgehend gefunden. Daher kann als sicher gelten, daß diese Anschwellungen für das Längenwachstum und zugleich für die Ausbildung des Verzweigungsmusters verantwortlich sind (MOREST 1969b). Varikositäten werden auch noch an ausgereiften, meist kurzarmigen Neuronen und Spindelzellen (BRAAK 1974) gefunden, wo ihnen eine Bedeutung bei der Informationsverarbeitung durch die Nervenzelle im Sinne einer Entscheidungsfindung zugeschrieben wird. Abhängig von einer solchen plötzlichen oder einer stetigen Dendritenerweiterung kann eine Blockierung oder Förderung einer Erregung auch an Verzweigungspunkten resultieren (ARŠAVSKIJ et al. 1971, BOGOSLOVSKAJA et al. 1971). Ob eine solche Funktionsweise auch für wachsende Neuroblasten, bei denen schließlich Durchmesserschwankungen am deutlichsten sind, eventuell wegen der noch geringen Zahl afferenter Kontakte und der damit verbundenen geringen Ausbildung von Erregungs- und Hemmungsprozessen (SARKISOV et al. 1967) eine Bedeutung hat, bleibt vorerst ungeklärt. Die Wachstumskolben sind Orte besonderer Aktivität, da ihnen eine

spezifische Funktion bei der vollen Ausbreitung der Dendritenfelder zukommt. Dazu bedarf es einer aktiven Bewegung dieser Bildungen, die ähnlich der Neuroblastenmigration durch präexistierende Fasern geleitet werden könnte (STENSAAS 1967d). Dendritensprossungen zeigen sich als kleine dornartige Fortsätze und sind dadurch von Spines als postsynaptischen Strukturen im histologischen Bild kaum zu unterscheiden. Das führt zur Schwierigkeit in jüngeren Stadien Spinemengen objektiv zu erfassen.

Für die kortikalen Pyramidenneurone konnte eine Sequenz im Beginn der Ausbildung bestimmter Anteile des dendritischen Systems festgelegt werden (MOBACK and PURPURA 1961, PURPURA et al. 1964 bei der Katze, ÅSTRÖM 1967 beim Schaf):

1. der apikale Hauptdendrit,
2. die apikalen Endverzweigungen,
3. und 4. die ersten basalen und Seitendendriten,
5. und 6. die Verzweigungen der Basal- und Seitendendriten und
7. die Spines.

Ähnliches gilt auch für die Pyramidenneurone des Hippocampus der Ratte, wobei aber nach unseren Befunden die Bildung der Basal- und Seitendendriten der des apikalen Hauptdendriten zeitlich rascher nachfolgt.

Das Auftreten von in unmittelbarer Nähe des Perikaryon geteilten Hauptdendriten ist in allen Entwicklungsstadien kein seltenes Ereignis (Abb. 25 bis 28-1). Die Ursache für eine solche Formvariante ist noch nicht gefunden, da es im Hippocampus keine solchen beengten Raumverhältnisse wie in oberflächlichen Kortexschichten gibt, wo Pyramiden, die zur Entwicklung langer Spitzendendriten determiniert sind, diesen folglich nicht ausbilden können (KIRSCHE et al. 1973).

Einen wichtigen Beitrag zum Vergleich der Entwicklung von Kortex und Hippocampus liefern autoradiographische und histologische Arbeiten über den Matrixaufbrauch in beiden Bereichen. So ist ein heterochroner Matrixaufbrauch mit zeitlicher Retardierung der neokortikalen gegenüber der hippocampalen Keimschicht bekannt (SZATZ 1925/26, 1927, 1949, KAHLE 1951, 1956, 1969). Daraus ergibt sich der Schluß, daß unter zusätzlicher Beeinflussung durch Ökologie und Lebenserwartung der jeweiligen Species phylogenetisch ältere Bereiche früher reifen als stammesgeschichtlich junge Hirnbezirke (KIRSCHE 1970, 1971, KUNZ et al. 1971) Auch STEMSAAS (1967c) berichtete, daß zum gleichen Entwicklungszeitpunkt große Pyramidenzellen des Hippocampus reifer erscheinen als vergleichbare im "Pallium" (Neokortex). Dieser Eindruck entsteht auch aus den eigenen Beobachtungen, besonders beim Vergleich der basalen Dendritenbäume, die bei hippocampalen Pyramiden zur Geburt bereits weit stärker ausgebildet sind als in der limbischen Rinde und im Neokortex. Diese beschleunigte Entwicklung führt zu einer früheren Einbeziehung phylogenetisch älterer Hirngebiete in die Prozesse der höheren Nervontätigkeit, was auch für die limbische Rinde als peripherer Zone des Neokortex gilt (CINDA 1959, ZAMBŽICKIJ 1959). Dabei bleibt die Organisationshöhe limbischer Pyramiden relativ niedriger als vergleichbarer im Neokortex. Ein entsprechender Unterschied konnte für die Spinevorteilung an apikalen Hauptdendriten von L-V-Pyramiden beider Bereiche klar nachgewiesen werden (SCHIEBHORN et al. 1972a). Allerdings stellt die Regio limbica keinen homogenen Bezirk dar, sondern enthält phylogenetisch differente Übergangsstufen zum Neokortex, die sich deutlich in der Ausbildung der Dendritenstruktur und des Spinemusters ausdrücken (SCHULZ und SCHÖNHEIT, pers.Mitt. 1975). Als Zeichen der

stammesgeschichtlichen Progressivität des Neokortex sind dabei der Betonungswechsel von L-V-Pyramiden (in der limbischen Rinde noch dominant) auf L-III-Pyramiden (CINDA 1959) und die wachsenden Bindungsmöglichkeiten durch eine zunehmende Zahl apikaler Seitendendriten (ZAMBRŽICKIJ 1958) zu werten. Der Hippocampus, der bereits in seinen phylogenetischen Ursprüngen alle Hauptelemente der kortikalen Organisation - afferente Fasern, Schaltneurone und efferente Neurone - besitzt (POLJAKOV 1964/65), läßt sich aufgrund seiner progressiven Entwicklung, im besonderen auch bei Primaten (STEPHAN 1967), nicht in jeder Beziehung in ein stammesgeschichtlich motiviertes Niveau einordnen. Besonders die Ausbildung der am meisten entwickelten Pyramidenneurone im CA1-Gebiet läßt vermuten, daß durch die Einbeziehung in Systeme der höheren Nerventätigkeit - Lernen und Gedächtnis - eine solche Struktur, die phylogenetisch älteren Ursprunges ist, einen derartigen Entwicklungsdruck erfahren hat, daß eine Annäherung an die progressivsten neokortikalen Elemente, die L-III-Pyramiden, erreicht worden ist (ENGLISCH et al. 1974).

4.2. Diskussion der Ontogenese kurzaxoniger Hippocampusneurone

Außer den efferenten Pyramidenneuronen lassen sich nach SARKISOV (1967) noch weitere zwei Haupttypen zentraler Neurone unterscheiden. Es handelt sich einmal um Spindelzellen, die zur Gruppe der langaxonigen Projektionsneurone gehören sollen. Zellen, die ihrer spindelförmigen, vertikal orientierten Gestalt nach auch in diese Kategorie eingereiht werden könnten, wurden auch im Hippocampus der Ratte gefunden (z.B. Abb. 28-7), doch ließ sich ein efferenter Axonverlauf nicht nachweisen. Die andere, wichtigere Gruppe bilden die Sternzellen oder besser Interneurone des ZNS,

denen für die Prozesse der Erregung und Hemmung eine entscheidende Bedeutung zukommt. Ihre Axone gehen nicht über die Grenzen der Hirnrinde und häufig sogar nicht über die Begrenzungen einer Schicht hinaus, so daß sie verantwortlich zeichnen für die Wechselbeziehungen der Zellelemente untereinander und für die komplexen Schaltmechanismen. Sie sichern die Umschaltung der über die Rindenneurone laufenden Impulse und spielen damit bei der Entstehung der Spurenprozesse d.h. bei der Einprägung der in den Kortex gelangten Erregungen eine besondere Rolle (SARKISOV 1967, POLJAKOV 1971). Diese Bedeutung resultiert aus der zunehmenden Entwicklung des Systems der Interneurone in Phylo- und Ontogenese und ihrer besonderen Häufung in oberen Kortexschichten, den stammesgeschichtlich jüngsten Bildungen des Großhirns. Sternzellen sind somit in der Lage, unmittelbar auf die efferenten Neurone, die sie funktionelle zu einer gemeinsamen Tätigkeit vereinigen, einzuwirken, was sich am intensivsten bei der Korbzellfunktion ausdrückt (POLJAKOV 1971).

Bei Pyramidenneuronen ist der Dendritenbaum im Vergleich zu den Axonkollateralen wesentlich stärker entwickelt, wobei strukturell topographische Verhältnisse streng definiert zu sein scheinen und in größerer Regelmäßigkeit auftreten ("modular field" nach GLOBUS and SCHIEBEL 1967). Sternzellen zeichnen sich dagegen durch eine außerordentlich große Variabilität der beiden Verzweigungsgebiete aus ("non-modular field" nach GLOBUS and SCHIEBEL 1967). Somit können efferente Neurone als stabilste Teile der Kortexkonstruktion angesehen werden, während die Sternzellen die unbeständigsten, aber höchst dynamische Komponente darstellen (POLJAKOV 1974). In die große Variationsbreite der Interneurone fallen im Prinzip alle morphologischen Typen, sei es in horizontaler oder vertikaler Ausrichtung. Für die Funktion der Stern-

zellen dürfte zur Aufnahme des spezifischen Inputs eher die Größe als die Form der Dendritenfelder von Bedeutung sein. Wichtiger als eine extensive Gliederung nach morphologischen Gegebenheiten erscheint außerdem die Unterscheidung in Korbzellen, die durch den direkten perikaryalen Kontakt unmittelbaren Einfluß auf den Zustand des Effektorneurons haben, von Interneuronen, die mittels peripherer Kontakte an Dendritenästen efferenter oder kurzaxoniger Neurone nur modifizierend auf die Erregungs- und Hemmungslage der postsynaptischen Zelle einwirken können. Eine solche Differenzierung ist vor allen eine Funktion der Axonausbildung, die anhand der benutzten Präparate nicht immer eindeutig zu beurteilen war. Die vorliegende Zelleinteilung folgt aus o.g. Gründen nicht der ausführlichen Beschreibung von LORENTE de NÓ (1934). Dabei konnten aber bei der Ratte ebenso wie von RAMÓN (1974) im menschlichen Hippocampus eine Vielzahl von Sternzellen des Stratum pyramidale gefunden werden, die von LORENTE de NÓ nicht beschrieben worden sind. Viele Interneurone im Stratum pyramidale und seiner Umgebung lassen durch ihren Axonverlauf auf eine Korbzellfunktion schließen. Dabei handelt es sich meistens um Zellen, deren Dendritenbaum nicht auf eine Schicht begrenzt bleibt. Bemerkenswert erscheint die Organisationshöhe einiger pyramidaler Korbzellen, die neben einem großen Dendritenfeld mit dichtlichen Spinebesatz ein Netz von Axonkollateralen über alle Schichten des Hippocampus ausbreiten (z.B. Abb. 19g, h, i, 26-5, 27-5). Solche Zellen wurden auch von FUKUDA and KAMEYAMA (1968) im Hippocampus der neugeborenen Katze gefunden. Aus der Tatsache, daß langaxonige Zellen in jeden Falle einen großen Spinebesatz aufweisen, während kurzaxonige Zellen des GOLGI-II-Typs wenige oder keine Spines besitzen, leiten BLOMEN und SCHERER (1967) ab, daß die An- oder Ab-

wesenheit von Spines mehr dem "output" d.h. der Axonausbildung als dem "input" der Zelle zugeordnet ist. Sollte diese Feststellung mehr als zufälligen Charakter tragen, müßte man vermuten, daß durch die Existenz von spinelosen und spinotragenden GOLGI-II-Zellen ein ebensolcher Unterschied innerhalb der Gruppe der Interneurone markiert sein könnte. Für Korbzellen konnte eine solche Zuordnung zu einer der genannten Untergruppen bisher allerdings nicht gefunden werden. Die Spinedichte an Interneuronen liegt immer unter der von Pyramidenneuronen, doch ist stets der zentrale Teil der Zelle mit einbezogen.

Die Entwicklung der kurzaxonigen Neurone ist eng verknüpft mit der der efferenten Zellen, mit denen sie ein funktionelles System bilden. Erste Differenzierungen finden an solchen Neuroblasten statt, die zur Herstellung der Zweiwegverbindung zwischen Kortex und Subkortex dienen, d.h. an efferenten Pyramidenneuronen (POLJAKOV 1959). Im weiteren erfolgt aber die Entwicklung und Reifung der Interneurone parallel zu der der efferenten Neurone, mit denen sie dabei eine interneuronale Kette bilden (MARIN-PADILLA 1970), wobei die volle Ausbildung der lokal verzweigten Axonplexus retardiert erfolgt und Bedeutung erhält für die endgültige funktionelle Reifung des neuronalen Systems (SCHEIBEL and SCHEIBEL 1964). In der genannten Weise lassen sich auch unsere Beobachtungen zur Entwicklung hippocampaler Interneurone interpretieren. Bei den zuerst migrierten Neuroblasten um E 18 handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit nur um Vorstufen der Pyramidenneurone. Sobald aber die Bildung eines Stratum pyramidale mit definierten Pyramidenzellneuroblasten zu beobachten ist (um E 20) treten erste Neuroblasten der GOLGI-II-Gruppe in allen Schichten des Hippocampus auf.

Dabei sind Horizontalzellen der oberen Schicht (Stratum moleculare) besonders auffällig und eventuell vergleichbar mit den zuerst reifenden CAJAL-RETZIUS-Zellen der neokortikalen Lamina I (MARIN-PADILLA 1970, 1972). Das Dendritenmuster erreicht bereits kurz nach der Geburt eine Ausbildung, die sich in Verzweigungsgrad und Dichte subjektiv kaum von adulten Sternzellen unterscheidet. Für das Meerschweinchen konnten PETERS und BADHAM (1963) an kortikalen Sternzellen von der Geburt bis zum adulten Stadium hauptsächlich nur ein Längenwachstum der Dendriten finden. Für den Hippocampus der Ratte als Nesthocker scheint demzufolge die volle Ausbildung des Dendritenmusters der Interneurone bis zur kritischen Periode um P 15 bis P 20 zu erfolgen. Der Axonplexus braucht dabei in Anbetracht des oben Gesagten noch nicht seine volle Ausprägung erfahren zu haben. Dafür sprechen auch die Ergebnisse von SCHWARTZ et al. (1968), wonach trotz relativ ausgereifter dendritischer und axonaler Struktur von Korbzellen neugeborener Katzen am Perikaryon der Hippocampuspyramiden noch kaum axosomatische Synapsen gefunden werden können. Das bedeutet, daß diese spezifischen für die hemmende Korbzellfunktion typischen Verbindungen erst postnatal - für die Ratte zumindest nach P 10 - ausgebildet werden. Die dennoch nachweisbare Pyramidenzellhemmung im unreifen Hippocampus (PURPURA et al. 1966) muß deshalb eine Funktion der auf- und absteigenden Axonkollateralen von Korbzellen sein, die axodendritische Kontakte bereits ausgebildet haben.
Für eine rasche postnatale Reifung des dendritischen Systems der Sternzellen spricht auch das zeitige Auftreten eines Spinebesatzes in relativer Dichte. Diese Spines existieren neben den Wachstumsmerkmalen und geben der Zelle ein relativ gereiftes Gepräge, da Varikositäten auch bei adulten Interneuronen keine Seltenheit sind und außerdem die Spinedichte im Gegensatz zu efferenten Neuronen nur noch unwesentlich

zunimmt.

Aus den Gesagten geht hervor, daß GOLGI-II-Neurone bereits relativ frühzeitig in der Lage sind, einen Großteil ihrer Kontakte zu bilden und unter der Annahme einer etwas verzögerten Axonausbildung an die zugehörigen Pyramidenneurone weiterzugeben, bevor diese fähig sind, mit ihren spezifischen Afferenzen in vollem Umfang Kontakt aufzunehmen. Dadurch wäre auch eine induzierende Rolle der Interneurone auf die Spineausbildung an Pyramidenneuronen im Sinne der Thesen von HAMORI (s.u.) möglich.
In Einzelfällen kommen außerhalb, zum Teil auch innerhalb des Stratum pyramidale Neurone vor, deren Form und in späteren Stadien auch Spinebesatz, sie als invertierte und/oder dislozierte Pyramiden ausweist (Abb. 19d, 20h, 22f, 25, 26 27 i.P.). Für die Eindeutigkeit einer solchen Bezeichnung fehlt aber meistens der Nachweis des efferenten Axonverlaufes. Lediglich in Altersstufen ab P 10 kann als relativ sicheres Kriterium der für Pyramidenzellen in Dichte und Form typische Spinebesatz gelten. Die Ursachen für die Entstehung solcher atypischer Neurone sind sicher in den Entwicklungsvorgängen selbst, besonders während der frühen Phasen zu suchen. Deshalb können gestörte Abläufe, die auf diese Weise fixiert wurden, teilweise Aufschluß über solche biologischen Prozesse geben. Die Dislokation einer Zelle erklärt sich höchstwahrscheinlich aus einer unvollständigen Migration durch fehlende oder falsch orientierte Leitstrukturen. Hindernisse dürften in diesen Zusammenhang keine Rolle spielen, da auch dichte Zellschichten normalerweise mühelos durchwandert werden können. Die häufig mit der Dislokation verbundene aber auch im Stratum pyramidale vorkommende Inversion der Zellen deutet auf eine unvollständige oder überschießende, ansonsten wahrscheinlich obligatorische Rotation

der Zellkörper während der Migration bzw. zumindest vor Aussprießen der sekundären Fortsätze hin (BERRY and ROGERS 1965).

4.3. Diskussion der morphometrischen Befunde zur Entwicklung der Dendritenstruktur und des Spineverteilungsmusters an CA1-Pyramidenneuronen

Für die funktionelle Leistungsfähigkeit eines Pyramidenneurons stellen die Dendritenspines das entscheidende rezeptive Strukturelement dar (SARKISOV 1967, SCHEIBEL and SCHEIBEL 1968, 1970b), da der axo-spino-dendritische Synapsentyp nicht nur der allgemeinste, sondern wahrscheinlich auch der wichtigste in Kortex ist (MARIN-PADILLA 1968). Dabei ist nach dem digitalen Input (HAUG 1972) durch die Synapse die weitere Informationsverarbeitung eine Funktion des Dendritenmusters, das durch Verzweigungspunkte, Durchmesserunterschiede und die spezifischen Membraneigenschaften mittels Blockierungen und Verstärkungen eine analoge Verarbeitung der eingegangenen Signale realisiert (ARŠAVSKIJ et al. 1971, BOGOSLOVSKAJA et al. 1971). Das bedeutet, daß durch den Spinebesatz und die dendritische Organisation das jeweilige Leistungsniveau eines Neurons entsprechend seines Typs bzw. seiner ontogenetischen Reife bestimmt wird (GLOBUS and SCHEIBEL 1967). Man kann auch sagen, daß die Spineverteilung die funktionelle Reifung der Zelle, ihre eventuelle Schädigung und wahrscheinlich auch das funktionelle Stadium der zugehörigen Afferenzen widerspiegelt (VALVERDE and RUIZ-MARCOS 1969). Bereits vor der Entstehung dendritischer Spines bilden sich embryonale Synapsen, die der Übertragung der unmittelbaren Einwirkung einer Zelle auf die andere dienen. Spines nehmen neben solchen direkten synaptischen Endkontakten eine Menge tangentialer Kontakte (Boutons en passage) auf, die vermutlich vorwiegend zur Gewährleistung indirekter Einflüsse eines Neurons auf andere

nötig sind. Dadurch können Impulse, die an ein bestimmtes Neuron als Endort adressiert sind, gleichzeitig den funktionellen Zustand vieler anderer Nervenzellen beeinflussen, im Sinne der Förderung oder Hemmung des Überganges von einem Hauptzustand in den anderen, was wiederum durch Endkontakte (Boutons terminaux) vermittelt wird (POLJAKOV 1971).

Da für Dendriten der hippocampalen Pyramidenneurone "Boutons en passage" als vorherrschender Verbindungstyp nachgewiesen werden konnten (WENZEL et al. 1973a), ist folglich auch hier der Dendritenapparat - mit der Hauptmasse der Tangentialkontakte - als feiner Modulator des funktionellen Zustandes zu betrachten (POLJAKOV 1971). Demnach erhöht sich mit der Entwicklung der Dendritenverzweigungen in Phylo- und Ontogenese entsprechend die funktionelle Plastizität und Reaktionsfähigkeit des Neurons sowie seine "Feinfühligkeit" für Veränderungen im Zustand anderer Neurone (POLJAKOV 1971). Im Gegensatz zu Pyramidenneuronen, wo nur der zentrale Teil Anlagerungsort von Endkontakten ist, bildet nahezu die gesamte rezeptive Oberfläche der Interneurone Synapsen mit Boutons terminaux aus. Demzufolge sind kurzaxonige Neurone hauptsächlich für die Konvergenz von Impulsen, die einen unmittelbaren Einfluß auf ihren funktionellen Zustand haben, spezialisiert und sind selbst meist Quellen direkter Einwirkungen auf andere Neurone (POLJAKOV 1971). Insgesamt besitzt der Hippocampus auf der Grundlage solcher Verschaltungen eine inhibitorische Basisfunktion (GREEN 1964, DOUGLAS 1967, SCHEIBEL and SCHEIBEL 1970b), was im Hinblick auf die an den Hippocampus gekoppelte Gedächtnisleistung verständlich ist (HASSLER 1964), da ohne eine Hemmung der Pyramiden eine ständige Aufnahme und Weiterleitung neuer Inputs erfolgen würde.

Die Entwicklung der Spinestrukturen ist eng an die Anwesenheit und Funktionsfähigkeit des präsynaptischen Teiles gebunden, doch existiert nach HAMORI (1973a, b) im Zentralnervensystem nicht nur eine direkte lokale Induktion der Spineentstehung. Er gibt nach experimentellen Untersuchungen weitere Möglichkeiten an, deren Realisierung oder sogar Erweiterung bei der Spineentwicklung jeder Hirnstruktur geprüft werden muß. So gibt es z.B. eine sogenannte kollektive Induktion durch verschiedene Fasern, wonach bei Störung eines Systems die dendritischen Protrusionen nicht verschwinden. Außerdem konnte er eine heterotope indirekte Induktion nachweisen, wobei nach Ankunft bestimmter Afferenzen die Spinebildung an einem anderen Ort angeregt wird, wo dann Axonendigungen einer zweiten, aber mit den afferenten System verbundenen Zellgruppe ansetzen. Ferner wird die Möglichkeit angegeben, daß nach Schädigung eines Fasersystems nicht die Zahl sondern nur die Oberfläche der Spines einer Verminderung unterliegt. Das deutet auf eine besondere morphologische Plastizität der Spines hin, d.h. daß sie unter dem Einfluß äußerer und innerer Reize, in Abhängigkeit von Stoffwechselprozessen in der Lage sind, Form und Größe zu verändern (SARKISOV 1967). Für die CA-Pyramiden dürfte vor allem die direkte Induktion zutreffen, doch wäre durch die relativ rasche postnatale Differenzierung der Schaltneurone auch eine heterotope Anregung auf die Spines der Pyramidenneurone möglich, die zum Kontakt mit Tangentialfasern dienen. Unter allen genannten Aspekten der Kontaktgewinnung und Ausbildung neuronaler Schaltkreise und ihres Systems der Informationsverarbeitung rücken in der neurobiologischen Forschung quantitative spines- und Dendritenuntersuchungen, aufbauend auf den Arbeiten von BOK (1936 a, b, 1959) und SHOLL (1953, 1955, 1956), immer mehr in den

Vordergrund. Häufig kann aber erst die Erfassung von Entwicklungsvorgängen zur Erklärung adulter Phänomene führen. Von grundlegender Bedeutung für die Durchführung und Auswertung morphometrischer Untersuchungen an Dendritenbäumen ist die Aussage von SHOLL (1955), daß bei GOLGI-Imprägnation die Gruppe der dargestellten Neurone repräsentativ sei. Angaben über eine morphometrische Erfassung von Ontogenesevorgängen existieren nur in beschränktem Umfang und betreffen lediglich Teilgebiete der dendritischen Struktur neokortikaler Neurone (MARIN-PADILLA 1967, SCHADÉ et al. 1961, 1964 an menschlichem Material; VALVERDE and RUIZ-MARCOS 1969, RUIZ-MARCOS and VALVERDE 1969 bei der Maus; SCHAPIRO and VUKOVICH 1970 bei der Ratte), so daß nur prinzipielle Vergleichsmöglichkeiten für die vorliegenden Daten vorhanden sind. Für die Einstufung des Entwicklungsstandes der von uns untersuchten Pyramiden in phylo- und ontogenetischer Hinsicht stehen dagegen sehr ausführliche Arbeiten mit zum Teil übereinstimmender Methodik und Datenaufarbeitung an ausgereiften hippocampalen (WENZEL et al. 1972, 1973a, WINKELMANN et al. 1972, ENGLISCH et al. 1974) und neokortikalen (MARIN-PADILLA et al. 1968, 1969; PETERS and KAISERMAN-ABRAMOF 1970; SCHIERHORN et al. 1972b, 1973; KUNZ et al. 1972, 1974; WINKELMANN et al. 1973; WENZEL et al. 1973c) Pyramidenneuronen sowie an Pyramiden der Regio limbica anterior (SCHIERHORN et al. 1972a, SCHULZ und SCHÖNHEIT 1975) zur Verfügung.

Am intensivsten und an den verschiedensten Objekten ist bisher die Spinoverteilung an apikalen Hauptdendriten von Pyramidenneuronen untersucht worden. Alle Autoren fanden dabei ein Muster, das zwar abhängig ist von der Länge des Hauptdendriten und dem Alter des Tieres, aber offensichtliche

Ähnlichkeiten aufweist und auch der mehrphasischen Verteilungskurve mit einen Plateau höchster Spinedichte in der Mitte des Spitzendendriten bei CA1-Pyramiden von P 20 entspricht. MARIN-PADILLA et al. (1968, 1969) haben mittels einer Computeranalyse eine Aufteilung des Spinemusters in vier (beim Hamster) und fünf Populationen (beim Menschen) am Hauptdendriten von I-V-Pyramidenneuronen des Neokortex vorgenommen und dabei eine Schichtenzugehörigkeit der einzelnen Spinegruppen postuliert. Seither ist es aber noch keinem weiteren Autor gelungen, durch statistische Methoden (z.B. SCHIERHORN et al. 1972b) oder experimentelle Beeinflussung (z.B. RUIZ-MARCOS and VALVERDE 1969, PROTSCHER et al. 1975) die typische Kurvenform aufzulösen. Gegen eine primäre Schichtenabhängigkeit spricht auch der gleichartige Verlauf der Kurve bei verschiedensten Pyramidenneuronen der Ratte z.B. aus der Lamina V der sensomotorischen Rinde (SCHIERHORN et al. 1972b, KUNZ et al. 1972, 1974, WINKELMANN et al. 1973), aus der Lamina III der Area striata (WENZEL et al. 1973c), aus der limbischen Rinde (SCHIERHORN et al. 1972a, SCHULZ und SCHÖNHEIT 1975) und aus dem Hippocampus (CA1) (WENZEL et al. 1972, 1973a, WINKELMANN et al. 1972, ENGLISCH et al. 1974). Aus diesem Grunde wird weitgehend der Ansicht von RUIZ-MARCOS and VALVERDE (1969) zugestimmt, daß die Anzahl der Spines vom Alter und von kortikalen Faktoren abhängt (auch MARIN-PADILLA 1967) und der vermutete soma-dendritische Faktor, der für die Spineverteilung primär verantwortlich ist, vom außen nicht beeinflußt werden kann.

In dieser Weise können auch die Spineverteilungskurven am apikalen Hauptdendriten der CA1-Pyramiden aus den vier Altersstufen interpretiert werden. Bedeutsam erscheint dabei die Tatsache, daß trotz ähnlicher Kurvenform mit Anstieg,

Plateau und Abfall die Zunahme der Spinezahlen am jeweiligen Ort nicht gleichmäßig erfolgt, d.h. daß das Kurvenbild einer höheren Altersstufe nicht eine vergrößerte Kopie der vorigen darstellt. Während bei P 5 und P 10 das Diagramm der Spinoverteilung einer umgekehrten flachen Parabel und damit auch dem Bild bei relativ primitiven, aber ausgereiften Pyramiden aus der mesoarchikortikalen Region der limbischen Rinde (SCHULZ und SCHÖNHEIT 1975) ähnelt, verläuft die Kurve bei P 20 zuerst s-förmig ansteigend, um dann langsamer abzufallen, ohne auf die Werte der Anfangssegmente abzusinken. Dadurch geht nach P 10 die Symmetrie im Verteilungsbild verloren, was auf eine verstärkte Ankunft spezifischer afferenter Fasern an der zweiten Hälfte des apikalen Hauptdendriten hindeutet. Auch für andere Abschnitte des dendritischen Systems der Pyramidenneurone führt die altersabhängige Zunahme der Spinedichte zu einem charakteristischen Verteilungsmuster, auf einen typischen Verzweigungs- und Ausbreitungsfeld der Dendriten selbst. Während der Differenzierung läßt sich die Anzahl der Dorne durch kortikale Faktoren, wie reizstarke und reizschwache Umwelt, experimentelle Rezeptorausschaltung und Pharmaka-Wirkungen in positiver und negativer Hinsicht beeinflussen (MARIN-PADILLA 1967, SANKISOV 1967, VALVERDE and RUIZ-MARCOS 1969, RUIZ-MARCOS and VALVERDE 1969, BENHAMIDA et al. 1970, SCHAPIRO and VUKOVICH 1970, FROTSCHER et al.1975) doch bleibt die typische Verteilungskurve der Spines erhalten. Im besonderen SCHAPIRO and VUKOVICH (1970) stellten nach unspezifischer Stimulierung neugeborener Ratten an kortikalen Pyramidenneuronen eine Erhöhung der altersnormalen Spinezahlen an der gesamten Zelle mit Betonung der Basal- und Seitendendriten fest, wobei aber die Länge und das Verzweigungsmuster der Dendriten unverändert blieb. Die Autoren führen dies auf einen Wachstumsvorteil angeregter Neurone durch nährstoff-

angereicherte Umgebung aufgrund eines erhöhten regionalen Blutzuflusses zurück, der möglicherweise durch "axovasale" Synapsen (DOLGO-SABUROV 1956) ausgelöst wird. Die Befunde weisen darauf hin, daß in erster Linie die Spines das plastische Element des Neurons darstellen und Änderungen in der Dendritenstruktur erst unter massiveren Einflüssen auftreten können.

Nach Ergebnissen von FROTSCHER et al. (1975) führt eine unmittelbar postnatal einsetzende, 15-tägige Reizverstärkung (Beschallung) oder Reizverminderung (Dunkelaufzucht) aus der Umwelt auch bei Pyramidenneuronen (CA1) des Hippocampus der Ratte zu Veränderungen der Spinezahlen an apikalen Hauptdendriten. Aus der Schallreizung resultierte eine Entwicklungsbeschleunigung mit Spinewerten, die fast unserem Stadium P 20 entsprechen. Durch die Isolierung ergab sich hingegen eine Retardierung der neuronalen Entwicklung, wobei Spinedichten normaler CA1-Pyramiden aus dem Stadium P 10 nicht erreicht wurden. Die typische Spineverteilungskurve blieb in beiden Fällen erhalten.
Solche Veränderungen der Spinedichten unter äußeren Einflüssen sind deutlicher Ausdruck der Plastizität neuronaler Strukturen in ihrer autogenetischen Entwicklung. Es spielen sich dabei Vorgänge ab, die nicht genetisch fixiert sind und den Umweltbedingungen folgend phänotypische Veränderungen hervorbringen (z.B. Aufbau oder Verzögerung des Entstehens neuer interneuronaler Verbindungen). Die Plastizität hat eine adaptive Natur und ist umso größer, je unreifer die Strukturen sind, auf deren Veränderungen sie beruht (SMIRNOV 1972).

In der Entwicklung weisen die gemessenen Parameter eine charakteristische Folge zueinander auf, die für das gesamte Neuron gleich ist, aber sowohl in zeitlichem Ablauf als auch in der

Geschwindigkeit bis zum Erreichen des adulten Musters für die dendritischen Anteile der Zelle differiert. So erreicht ein Neuron zuerst in der Anzahl der Dendriten, danach in der Länge und zum Schluß in Spinebesatz die volle Ausbildung. Bereits aus den Befunden, daß das apikale Dendritenbüschel in der Gesamtdendritenlänge postnatal nur noch geringe Zunahmen erfährt, für das basale Feld die Dendritenzahl bei P 10 schon ihren Maximalwert erreicht, während bei apikalen Seitendendriten noch nach P 20 in allen drei Parametern eine weitere Entwicklung zu verzeichnen ist, geht eine deutliche Reifungssequenz der drei Teilabschnitte hervor.

Da bekanntlich das basale Dendritenfeld gegenüber den apikalen eine phylogenetische Neuerwerbung darstellt und besonders der intrakortikalen bzw. intrahippocampalen Kontrolle und Koordination dient (CAJAL 1906, NOBACK and PURPURA 1961, POLJAKOV 1967) ist ein Zeitunterschied in der ontogenetischen Entwicklung sicher von diesem Gesichtspunkt her motiviert. Die spätere Reifung der apikalen Seitendendriten, die dazu führt, daß deren Spinedichte bei adulten CA1-Neuronen (ENGLISCH et al. 1974) und bei L-V-Pyramiden der limbischen (SCHULZ und SCHÖNHEIT 1975) und der sensorischen Rinde (KUNZ et al. 1974) deutlich über der der basalen liegt, läßt sich nicht so leicht in ein phylogenetisches Schema einordnen. So besitzen kortikale L-III-Pyramiden, die allgemein als die stammesgeschichtlich jüngsten Zellen des Neokortex angesehen werden, ein an Zahl und Länge bedeutend geringeres apikales Seitendendritenfeld mit einer Spinedichte, die mit 0,73 Spines/ µm kleiner ist als die basaler Dendriten (1,03 Spines/ µm) (WENZEL et al. 1973c). Ein genauerer Vergleich zeigt, daß CA1-Pyramidenneurone gegenüber L-III-Pyramiden des sensorischen Kortex eine um 50% größere Anzahl,

Gesamtlänge und Gesamtspinezahl der apikalen Seitendendriten entwickeln. L-V-Neurone, die im Ganzen schließlich bedeutend größer sind, haben ebenfalls 50% der Zahl, aber nur eine um 20% geringere Dendritenlänge und Spinezahl im Seitendendritenfeld. Diese Befunde deuten daraufhin, daß die progressive Entwicklung des Hippocampus an phylogenetisch relativ alten, archikortikalen Neuronen im Rahmen der Pyramidalisierung an CA1-Neuronen besonders im apikalen Seitendendritengebiet ein funktionell wichtiges System hervorgebracht hat.

Für den visuellen Kortex steht fest, daß die spezifischen thalamokortikalen Afferenzen bis in die Lamina IV einstrahlen und dort besonders an den Spines der apikalen Seitendendriten von L-V-Pyramidenzellen und der basalen Dendriten von L-III-Neuronen enden, was möglicherweise die höheren Spinedichten in diesen Bereichen erklären könnte (VALVERDE and RUIZ-MARCOS 1969, RUIZ-MARCOS and VALVERDE 1969). Da allein die apikalen Seitendendriten der CA1-Pyramiden bereits im Stadium P 20 40% aller Spines der Zelle tragen, ist an dieser Stelle auch ein bedeutender Afferenzinput anzusetzen. Das betrifft vor allen kommissurale Fasern vom kontralateralen Hippocampus und Zuflüsse aus der hinteren limbischen Rinde (LORENTE de NÓ 1934, BLACKSTAD 1956). Adulte CA1-Neurone haben in diesem Gebiet einen Spineanteil von ca. 55% (ENGLISCH et al. 1974), was der Bedeutung basaler Dendriten bei L-III-Pyramiden (54%) entspricht (WENZEL et al. 1973c).

Bei Betrachtung der Gesamtdendritenlänge als Maß der zur Verfügung stehenden rezeptiven Oberfläche und der Gesamtspinezahl als Maß der Verschaltungsmöglichkeiten des Neurons ergeben sich für das Stadium P 20 gegenüber ENGLISCH et al. (1974) eine größere Dendritenlänge (5600 /um zu 4400 /um) und mit ca. 3000 sichtbaren Spines übereinstimmende

Werte. Da vor allem in der Spinedichte noch eine weitere Entwicklung der von uns beschriebenen Elemente Neurone nachgewiesen werden konnte, dürfte die o.g. Diskrepanz aus der Zellauswahl bzw. methodischen Unterschieden resultieren und durch die Auswertung einer größeren Zellmenge zu eliminieren sein. Der Vergleich mit L-III- und L-V-Pyramiden (WINKELMANN et al. 1973c, KUNZ et al. 1974) zeigt, daß die CA1-Neurone bedingt durch die extensive Ausbildung des apikalen Seitendendritengebietes in der Gesamtdendritenlänge deutlich über den kleinen kortikalen Neuronen (2900 µm) und etwa gleich den großen L-V-Pyramiden (4600 µm) liegen. Allerdings ist die Gesamtspinezahl bei L-III-Pyramiden mit 2600 und L-V-Zellen mit 3400 nur gering kleiner bzw. sogar größer als der Wert bei CA1-Pyramidenneuronen. Daraus kann nun ableiten, daß Hippocampuspyramiden zwar eine größere rezeptive Oberfläche als L-III-Neurone besitzen, aber in der Spinedichte (0,89 zu 0,70 bei adulten CA1-Pyramiden) deutlich unterliegen, immerhin aber gleichwertig zu L-V-Pyramiden erscheinen.

Den Hippocampuspyramiden stehen Pyramidenneurone (L V) aus dem limbischen Gebiet (Regio limbica anterior) des Großhirns phylogenetisch näher. Hier liegen quantitative Befunde über ausgereifte Pyramidenzellen aus drei Unterregionen in stammesgeschichtlich aufsteigender Folge - Mesoarchikortex, Mesoneokortex und Neokortex - vom SCHULZ und SCHÖNHEIT (1975, pers. Mitt.) vor, die interessante Möglichkeiten für den Vergleich einer phylogenetischen mit einer ontogenetischen Entwicklungsreihe bieten. Prinzipiell zeigen auch diese Neurone das für Pyramiden typische Bild der Dendritenstruktur und der Spineverteilung. Auffällig ist aber sofort, daß die Parameter, die das dendritische Verzweigungsmuster charakterisieren mit 45 fDE, etwa 30 VP und 75 Dendriten pro Zelle (Mesoneokortex und Neokortex) gerade die Werte für CA1-

Pyramiden von P 10 erreichen, im Mesoarchikortex sogar noch weit darunter, knapp über den Angaben für P 5 liegen (47 Dendriten, 29 fDE, 18 VP). In der Gesamtdendritenlänge findet man im Mesoarchikortex immerhin einen Wert (ca.2600 /um), der P 10-Pyramiden entspricht, während mesoneokortikale und neokortikale Pyramiden der limbischen Rinde in diesem Parameter (4600 und 4400 /um) mit adulten CA1-Pyramidenneuronen etwa übereinstimmen. Bei Betrachtung der Gesamtspinezahl ergibt sich bereits für den Mesoarchikortex ein Wert, der mit 800 Spinen über dem von P 10-Neuronen liegt, mit 1700 und 2500 aber erst bei neokortikalen Pyramiden annähernd die Höhe von CA1-Pyramiden um P 20 erreicht. Auch dieser Vergleich zeigt, daß Verzweigungsmuster, Dendritenlänge und Spinebesatz Parameter sind, die sich in gewisser Weise getrennt voneinander entwickeln und gerade in der Phylogenese auf unterschiedlichen Stand fixiert werden können. Es erweist sich aber, daß die phylogenetisch noch älteren, archikortikalen Hippocampuspyramiden (CA1) in allen Parametern nicht in der Entwicklung stehengeblieben sind und folglich mit Recht den progressiven kortikalen Neuronen zur Seite gestellt werden können.

Setzt man die Angaben von Anzahl, Länge, Spinemenge und Spinedichte in Beziehung zur entsprechenden Ordnung der Dendriten, so ergaben sich besonders für die apikalen Seitendendriten und die Basaldendriten spezifische Verlaufskurven. Das apikale Spitzenfeld (apikales Dendritenbüschel) muß dabei offensichtlich gesondert betrachtet werden, denn es zeigt außer der auch bei L-V-Pyramiden der sensorischen und limbischen Rinde (KUHZ et al. 1974, SCHULZ und SCHÖNHEIT 1975) nachgewiesenen niedrigeren Spinedichte einen im Vergleich zu den apikalen Seitendendritenfeldern mindestens dreifach höheren Verzweigungsindex, der selbst bei Ausklammerung der unverzweigten

Seitendendriten immer noch mehr als das Doppelte beträgt. In basalen Feld gilt für alle Parameter ein etwa gleiches Verhalten, das sich bereits während der Ontogenese ausbildet und auch für neokortikale Neurone in der gleichen Art beschrieben worden ist (WENZEL et al. 1973c, KUNZ et al. 1974, SCHULZ und SCHÖNHEIT 1975). Hier folgt auf niedrige Anfangswerte an Dendriten I. Ordnung (DI) ein Anstieg bis zu einem Plateau, wonach zumindest die Anzahl der Dendriten in höheren Ordnungen stark abnimmt. Als Maß für die vorhandene rezeptive Oberfläche in Abhängigkeit von Abstand zum Perikaryon erweist sich die Gesamtdendritenlänge bzw. Gesamtspinezahl pro Ordnung. Hierbei werden nicht nur Entwicklungsunterschiede deutlicher dargestellt, sondern es lassen sich für die dendritischen Anteile verschiedener Neurone die Orte des maximalen Afferenzinputs definieren, da in Zusammenhang mit der Informationsverarbeitung sowohl der Abstand vom Perikaryon als auch die für die Erregung zu durchlaufende Zahl der Verzweigungspunkte von Bedeutung ist. Dieses Maximum liegt für Basaldendriten von CA1-Pyramiden im Bereich der III. und IV. Ordnung.

Für die apikalen Seitendendriten läßt sich ein etwas anderes Verhalten beschreiben, das auch Abweichungen gegenüber neokortikalen Pyramiden zeigt. Während WENZEL et al. (1973c) und KUNZ et al. (1974) einen markanten Abfall der Werte von der ersten Ordnung an sowohl für die Anzahl als auch die Länge, die Spinemenge und die Spinedichte bei I-III- und I-V-Neuronen beschrieben, fand sich in Übereinstimmung mit MOLLENHAUER et al. (1974) an CA1-Pyramiden eine deutliche Senkung der Zahl der Seitendendriten, doch blieben sowohl die Länge als auch die Spinezahl und die Spinedichte über die ersten vier Ordnungen nahezu konstant.

Lediglich in der Gesamtlänge und Gesamtspinezahl pro Ordnung muß sich zwangsläufig die sinkende Dendritenzahl niederschlagen. Eine weitere Besonderheit der apikalen Seitendendritenfelder schränkt die Vergleichbarkeit der üblichen Parameter erheblich ein. Es handelt sich dabei um die Existenz von ca. 50% unverzweigter DI, die zum Teil eine beträchtliche Länge besitzen können und somit die Meßwerte für die Gruppe der verzweigten Dendriten stark überlagern. Eine solche Beeinflussung gibt es für die anderen dendritischen Anteile nicht, da basal selten (in unseren Befunden bei P 20 nie) unverzweigte DI auftreten, was für das apikale Büschel schon definitionsgemäß nicht möglich ist. Diese Aussagen gelten prinzipiell für alle Pyramidenneurone mit apikalen Seitendendriten und könnten zu einer gewissen Überprüfung der Resultate Anlaß geben.

In der vorliegenden Arbeit wurde diese Überlagerung nur anhand der Spinedichte von apikalen Seitendendriten der OA1-Pyramiden aus P 20 statistisch geprüft. Dabei stellte sich heraus, daß erstens verzweigte und unverzweigte DI mit 0,46 und 0,54Spines/μm eine deutlich unterschiedliche Spinedichte besitzen, daß zweitens Dendriten vor allem der II. und III. Ordnung, die noch nicht frei endigen, ähnlich wie im basalen Feld eine mit 0,64 höhere Spinedichte zeigen und daß für den Terminalbereich wieder eine Senkung (0,56) zu verzeichnen ist. Diese Werte sind mit 0,1%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit signifikant unterschiedlich, während die aus den Grafiken ersichtlichen Schwankungen in Länge, Spinezahl und -dichte bei apikalen Seitendendriten als zufällig angesehen werden müssen.
Entsprechend den Weg der Erregungsleitung bilden alle in einen DI mündenden Äste ein Einzeldendritenfeld, das somit als funktionelle Einheit betrachtet werden kann (ARŠAVSKIJ

et al. 1971, BOGOSLOVSKAJA et al. 1971). Die Gesamtlänge, die Spinezahl und der Verzweigungsgrad des Feldes können als Maß für die Möglichkeiten des Informationsinput und seiner Verarbeitung angesehen werden. Hierbei hat ein basales Einzeldendritenfeld durch seine etwa dreifache Größe gegenüber den apikalen Seitendendritenfeldern eine höhere Zahl von Entscheidungsaufgaben in der Kopplung der eintreffenden Signale zu leisten. Einzeldendritenfelder, die in den apikalen Hauptdendriten münden (speziell im Stratum radiatum) haben dagegen durch ihre größere Anzahl - wobei wiederum beachtet werden muß, daß 50% nur aus einem Dendriten bestehen - mehr Möglichkeiten, den Erregungsfluß im Spitzendendriten zu beeinflussen.

Aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß der Hippocampus in seiner progressiven phylogenetischen Entwicklung mit Recht die zentrale Position im limbischen System einnimmt (HASSLER 1964, STEPHAN 1964). Die Ausbildung der Neuronenstruktur folgt einem allgemeinen Prinzip und ist in groben Zügen stammesgeschichtlich motiviert. Die wachsende funktionelle Bedeutung des Hippocampus hat an den CA1-Pyramidenneuronen einen Pyramidalisierungsgrad hervorgerufen, der neben den progressiven Lamina-III-Pyramidenneuronen entstanden ist und ihnen als nahezu ebenbürtig in ihrem spezifischen Leistungsniveau angesehen werden kann.

5. Zusammenfassung

Für die vorliegende Arbeit wurden lichtmikroskopische Untersuchungen zur Entwicklung der Neuronenstruktur des Hippocampus der Albinoratte anhand von GOLGI-Imprägnationen durchgeführt.

Bei 20 Altersstufen zwischen dem 15. Embryonaltag und dem 20. postnatalen Lebenstag sowie einigen adulten Tieren wurden Veränderungen an verschiedenen lang- und kurzaxonigen Neuronen im Verlauf ihrer Ontogenese unter qualitativer Betrachtungsweise beurteilt. Außerdem wurden anhand einiger Serien - gefärbt mit Hämatoxylin-Eosin - die entwicklungsbedingten Veränderungen der Hippocampusformation als Ganzen und des Stratum pyramidale beurteilt.

Zur genaueren Erfassung der Ontogeneseprozesse sind an jeweils acht CA1-Pyramidenneuronen aus vier Altersstufen (E 21, P 5, P 10, P 20) morphometrische Untersuchungen zur Entwicklung der Dendritenstruktur und des Spinoverteilungsmusters vorgenommen worden.
Als Beurteilungskriterien für die qualitativen neuronalen Veränderungen dienten die Ausbildung der Dendritenbäume, das Vorhandensein allgemeiner Wachstumsmerkmale (Varikositäten, Wachstumskolben und Sprossungen) und der Spinebesatz. Aus den Längenmessungen und Spinezählungen an allen dendritischen Abschnitten von CA1-Pyramidenneuronen wurden die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichung berechnet und Vergleiche der Wertegruppen mittels der einfachen Varianzanalyse vorgenommen.

Grundsätzlich lassen sich in der Ontogenese des Hippocampus der Ratte folgende vier Entwicklungsetappen unterscheiden:
1. Die frühe pränatale Phase (bis ca. E 18): Es existieren zuerst nur undifferenzierte Matrixzellen, aus denen nach

Teilung primitive Neuroblasten hervorgehen, die entlang einer bestimmten Leitstruktur (Radialfaser) zur Kortikalplatte migrieren.

2. Die späte pränatale Phase (bis zur Geburt): Die postmigratorischen Neuroblasten unterliegen ersten Differenzierungsschritten, wonach ab ca. E 20 der Neurontyp sowohl von lang- als auch von kurzaxonigen Nervenzellen erkennbar wird. Die Pyramidenneurone aller Hippocampusregionen erhalten bereits einen langen apikalen Hauptdendriten mit Spitzenverzweigungen (CA1) bzw. ein ausgeprägtes apikales Dendritenbüschel (CA3 und CA4), während Basaldendriten und einzelne apikale Seitendendriten (CA1) nur mit Ästen niederer Ordnung vertreten sind. Von GOLGI-II-Neuronen läßt sich die bevorzugte Ausbreitung der Dendritenfelder in vertikaler, horizontaler oder ohne bestimmte Richtung feststellen; die volle Axonausbildung, verbunden mit der Korbzellaktivität einiger dieser Zellen, erfolgt erst während der postnatalen Phase.

3. Die frühe postnatale Phase (bis ca. P 10): Die interneodiären Neuroblasten zeigen ein starkes Längenwachstum mit Erhöhung der Zahl der großen Dendritenäste (vor allem bei apikalen Seitendendriten in CA1) und des Verzweigungsgrades. Außerdem treten postsynaptische Strukturen (Spines) in gering steigender Anzahl auf. Die Wachstumsmerkmale sind deutlich ausgeprägt. Prinzipiell laufen die Ontogenesevorgänge in allen Hippocampusregionen gleichartig ab, doch weist auch bei subjektiver Betrachtung das frühere Auftreten einer merklichen Spinemenge an CA3-Pyramiden gegenüber CA1 (Stadium P 2 entspricht etwa Stadium P 4 in CA1) und von postsynaptischen Spezialisationen zum Kontakt mit Moosfasern (Mikrodendriten, "excrescences") in CA4s gegenüber CA3 (P 3 bzw. P 5) auf eine frühbetonte Entwicklung der jeweils phylogenetisch älteren Region hin.

4. Die späte postnatale Phase (hier bis P 20): Ausgehend von den jugendlichen Pyramidenneuronen um P 10, die bereits eine adultähnliche Gestalt aufweisen, zeigt sich die Reifung der efferenten Neurone neben der nahezu vollständigen Ausbildung der Dendritenfelder und dem kontinuierlichen Rückgang der Wachstumszeichen vor allem in der starken Erhöhung der Spinedichte, so daß Pyramidenneurone vom P 20 subjektiv ausgereift erscheinen.

Kurzaxonige Neurone sind bereits pränatal in allen Hippocampusschichten auffindbar. Ihr postnatales Wachstum drückt sich vor allem in der Längenzunahme der Dendriten und weniger in einer Erhöhung des Verzweigungsgrades aus. Zellen, die zur Ausbildung von Spines prädestiniert sind, zeigen bereits früh postnatal einen relativ dichten Spinebesatz, der einen ziemlich gereiften Eindruck des Neurons hervorruft. Die weitere Zunahme der Spinedichte bleibt jedoch gering, so daß in keinem Falle Werte adulter Pyramidenneurone erreicht werden.

Die Form der Fortsatzausbreitungsfelder kurzaxoniger Neurone ist sehr variabel. Trotzdem lassen sich drei Hauptkategorien von GOLGI-II-Neuronen unterscheiden:

1. Neurone, deren Axon- und Dendritenverzweigungen streng schichtbegrenzt bleiben (existiert nicht im Stratum pyramidale), die folglich rein integrative Funktionen zwischen den lokalen Afferenzen und den entsprechenden Dendritenbereichen der Pyramidenneurone besitzen;
2. Neurone, die durch auf- und/oder absteigende Dendritenäste Kontakte mit Afferenzen in anderen Schichten aufnehmen können und
3. Korbzellen, deren Axone direkte, perikaryelle Einflüsse auf die Pyramidenneurone ausüben können.

Fast alle Korbzellen gehören gleichzeitig der Gruppe 2 an, doch sind nicht alle Neurone der 2. Kategorie Korbzellen. In der CA4b-Region wurden Interneurone der Gruppe 2 gefunden, die in Schichten der Fascia dentata eintretende Dendriten besitzen. Ein solches Verhalten existiert nicht bei den multipolaren, efferenten CA4b-Neuronen und ist auch niemals für Axone dieser Region gefunden worden.

Die morphometrische Erfassung der Daten an CA1-Pyramidenneuronen läßt erkennen, daß in der Ontogenese bis zum Erreichen der adulten Werte in der Ausprägung der erfaßten Parameter die Reihenfolge: Verzweigungsgrad, Dendritenlänge, Spinebesatz und in der Entwicklung der einzelnen dendritischen Anteile des Neurons die Reihenfolge: apikaler Hauptdendrit mit apikalem Büschel, Basaldendriten, apikale Seitendendriten, streng eingehalten wird.

An apikalen Hauptdendriten entwickelt sich ein Spinevertei-lungsmuster, das von der Form einer umgekehrten, flachen Parabel ausgehend (P 5 und P 10), bei P 20 dem allgemeingültigen Kurvenverlauf am kortikalen Pyramider entspricht (spinefreies Initialsegment - exponentieller Anstieg - Maximum in der Mitte des Hauptdendriten - flacher, fast linearer Abfall).

Das apikale Büschel ist in Verzweigungsgrad und Länge pränatal am weitesten entwickelt und erfährt postnatal nur noch in der Spinedichte eine wesentliche Änderung, ohne den Wert der anderen Dendritenfelder zu erreichen.

Für Basaldendriten ist nach P 10 keine weitere Erhöhung der Dendritenanzahl, sondern nur in Länge und Spinedichte zu verzeichnen, wobei mit P 20 nahezu adulte Werte erreicht werden. Dagegen weisen apikale Seitendendriten im Stadium P 20 erst annähernd ihre volle Anzahl auf, während vor

allen die Spinedichte in der Folgezeit noch eine deutliche Steigerung erwarten läßt.

Die Einzeldendritenfelder der apikalen Seitendendriten sind in der Gesamtlänge und in der absoluten Spinezahl deutlich kleiner als die der Basaldendriten, aber weit zählreicher. Die Spinedichten beider Einzeldendritenfelder steigen bis P 20 an, sind aber bis dahin nicht unterscheidbar. Danach die weitere Entwicklung der apikalen Seitendendriten ist für adulte CA1-Pyramiden noch eine Erhöhung der Spinedichte in diesem Gebiet bekannt.

Die Gesamtlänge der Dendriten eines CA1-Pyramidenneurons steigt von P 21 bis P 20 von ca. 1000 µm auf 5600 µm, während sich die absolute Spinezahl von 20 auf 3000 und die Spinedichte von 0,02 auf 0,55 Spines pro µm erhöht. Wesentlich ist, daß der Anteil der apikalen Seitendendriten dabei von 2 auf 40% und der der Basaldendriten nur von 20 auf 33% zunimmt, während die Bedeutung den apikalen Dendritenbüschels in bezug auf das Gesamtneuron stark zurückgeht (von ca. 60% auf 20%).

In der Arbeit werden unter anderem Ablauf und Zusammenhang der Ontogeneseprozesse bei verschiedenen Neuronentypen sowie der Vergleich von Entwicklungsstufen der am meisten pyramidalisierten Hippocampusneurone aus der CA1-Region mit adulten Pyramiden des gleichen Gebietes und mit kortikalen Pyramidenneuronen unterschiedlichen phylogenetischen Alters diskutiert.

6. Tabellen

Tabelle 1:

Spinezahlen (arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung) pro 50 µm-Segment am apikalen Hauptdendriten von CA_1-Pyramidenneuronen aus vier Altersstufen der Ratte

Stadium	Länge / µm 50	100	150	200	250
E 24	1,3 ± 1,5	1,3 ± 1,6	1,6 ± 1,1	1,2 ± 1,1	0,1 ± 0,3
P 5	3,3 ± 2,7	3,6 ± 2,1	4,4 ± 2,6	5,0 ± 1,7	6,6 ± 1,7
P 10	5,8 ± 4,3	11,3 ± 5,9	15,9 ± 9,9	19,9 ± 6,6	19,8 ± 5,4
P 20	1,7 ± 1,2	10,4 ± 4,2	32,4 ± 7,4	42,2 ± 5,5	48,3 ± 4,9

	300	350	400	450
P 5	3,1 ± 1,5	2,2 ± 2,2		
P 10	17,3 ± 6,1	14,9 ± 4,6	11,0 ± 3,7	6,0 ± 2,9
P 20	47,3 ± 10,1	39,2 ± 4,9	31,2 ± 7,2	17,7 ± 8,7

Tabelle 2:
Arithmetische Mittelwerte für Anzahl, durchschnittliche Länge (mit Standardabweichung), durchschnittliche Spinezahl (mit Standardabweichung) und Spinedichte der Dendriten des apikalen Büschels von CA_1-Pyramidenneuronen aus vier Altersstufen der Ratte ohne Berücksichtigung des Ordnungsprinzips.

Stadium	Dendritenanzahl pro Zelle	durchschnittliche Länge (µm) eines Dendriten	Spineanzahl n-ter Ordnung	Spinedichte
P 21	14,6	45,0 ± 26,4	0,7 ± 0,9	0,01
P 5	16,0	45,2 ± 39,5	2,2 ± 3,3	0,04
P 10	14,0	60,8 ± 44,2	14,7 ± 12,6	0,27
P 20	25,4	52,4 ± 38,7	25,5 ± 19,7	0,55

Tabelle 3:

Arithmetische Mittelwerte für Anzahl, durchschnittliche Länge (mit Standardabweichung) und Gesamtlänge pro Ordnung von Basaldendriten und apikalen Seitendendriten der CA1-Pyramidenneurone aus vier Altersstufen der Ratte

	Ordnung	Stadium E 21 Anzahl	Stadium E 21 durchschn. Länge (µm)	Stadium E 21 Gesamtlänge (µm)	Stadium P 5 Anzahl	Stadium P 5 durchschn. Länge (µm)	Stadium P 5 Gesamtlänge (µm)
Basaldendriten	I	2,7	17,5 ± 18,8	46,6	4,0	20,5 ± 21,5	82,0
	II	3,8	20,8 ± 16,0	78,4	5,0	19,4 ± 18,4	97,0
	III	3,3	20,8 ± 18,6	69,3	4,3	23,0 ± 16,9	97,8
	IV	1,6	15,1 ± 12,5	23,4	2,0	32,8 ± 21,2	65,6
	V				1,3	15,3 ± 15,6	19,1
apikale Seitendendriten	I	1,6	13,1 ± 14,0	20,3	6,3	27,9 ± 23,3	174,4
	II	0,2	4,0 ± 1,4	0,9	1,5	16,4 ± 12,1	24,6

Tabelle 3:

Arithmetische Mittelwerte für Anzahl, durchschnittliche Länge (mit Standardabweichung) und Gesamtlänge pro Ordnung von Basaldendriten und apikalen Seitendendriten der CA1-Pyramidenneurone aus vier Altersstufen der Ratte

		Stadium P 10			Stadium P 20		
	Ordnung	Anzahl	durchschn. Länge (/um)	Gesamt-länge (/um)	Anzahl	durchschn. Länge (/um)	Gesamt-länge (/um)
Basaldendriten	I	4,3	15,1 ± 17,5	64,2	3,4	14,2 ± 9,6	48,6
	II	8,0	18,7 ± 18,4	149,6	6,9	41,4 ± 47,9	283,6
	III	10,8	26,5 ± 23,2	284,9	9,4	49,0 ± 41,7	461,6
	IV	8,5	27,5 ± 21,1	233,8	9,7	56,3 ± 33,4	546,7
	V	6,5	25,6 ± 16,0	166,4	4,9	58,0 ± 34,8	281,3
	VI	3,5	18,4 ± 14,6	64,4	3,1	52,1 ± 33,8	163,6
apikale Seitendendriten	I	12,6	30,8 ± 23,6	392,7	15,4	52,4 ± 44,7	808,0
	II	8,5	28,1 ± 17,5	238,9	15,1	65,2 ± 38,7	987,3
	III	2,5	26,0 ± 15,8	65,0	6,6	52,1 ± 32,1	342,3
	IV				2,6	58,9 ± 22,6	151,4

Tabelle 4:

Arithmetische Mittelwerte für durchschnittliche Spineanzahl (mit Standerdabweichung) Gesamtspineanzahl und Spinedichte pro Ordnung von Basaldendriten und apikalen Seitendendriten der CA1-Pyramidenneurone aus vier Altersstufen der Ratte

		Stadium P 21			Stadium P 5		
	Ordnung	durchschn. Spineanzahl	Gesamt-spine-anzahl	Spine-dichte	durchschn. Spineanzahl	Gesamt-spine-anzahl	Spine-dichte
Basaldendriten	I	0,3 ± 0,7	0,8	0,01	0,8 ± 1,6	3,1	0,04
	II	0,9 ± 1,2	3,2	0,03	0,9 ± 1,3	4,5	0,05
	III	0,8 ± 1,5	2,8	0,04	1,1 ± 1,7	4,8	0,05
	IV	0,3 ± 0,3	0,4	0,01	0,9 ± 1,8	1,8	0,01
	V				0,3 ± 0,7	0,4	0,02
apikale Seitendendriten	I				1,1 ± 1,7	5,9	0,03
	II				0,5 ± 0,5	0,8	0,05

Tabelle 4:

Arithmetische Mittelwerte für durchschnittliche Spineanzahl (mit Standardabweichung) Gesamtspineanzahl und Spinedichte pro Ordnung von Basaldendriten und apikalen Seitendendriten der CA1-Pyramidenneurone aus vier Altersstufen der Ratte

		Stadium P 10			Stadium P 20		
	Ordnung	durchschn. Spineanzahl	Gesamt-spine-anzahl	Spine-dichte	durchschn. Spineanzahl	Gesamt-spine-anzahl	Spine-dichte
Basaldendriten	I	2,5 ± 2,6	10,5	0,17	2,4 ± 5,1	8,3	0,12
	II	3,5 ± 3,0	26,5	0,20	22,1 ± 29,4	151,8	0,41
	III	4,9 ± 3,9	52,3	0,21	28,1 ± 25,9	264,8	0,55
	IV	4,7 ± 3,8	39,9	0,19	34,5 ± 21,0	334,8	0,62
	V	4,7 ± 3,5	30,2	0,20	29,9 ± 20,1	145,1	0,50
	VI	3,7 ± 3,2	13,0	0,23	31,2 ± 20,6	98,0	0,62
apikale Seiten-dendriten	I	5,4 ± 5,5	69,2	0,18	29,1 ± 26,2	449,3	0,58
	II	5,2 ± 3,8	44,3	0,20	37,3 ± 22,0	564,1	0,59
	III	4,6 ± 2,4	11,5	0,23	29,9 ± 19,7	196,2	0,56
	IV				32,1 ± 11,1	82,6	0,57

Tabelle 5:
Arithmetische Mittelwerte für die Zahl der freien Dendritenendigungen und der Verzweigungspunkte sowie für die Zahl der freien Dendritenendigungen pro Verzweigungspunkt und den Verzweigungsindex bezogen auf die dendritischen Anteile eines CA1-Pyramidenneurons aus vier Altersstufen der Ratte.

	Stadium	E 21	P 5	P 10	P 20
Anzahl der freien Dendritenendigungen	Basaldendriten	7	10	23	20
	apikale Seitendendriten	2	6	18	28
	apikales Büschel	8	9	8	14
	Gesamtneuron	17	25	49	62
Anzahl der Verzweigungspunkte	Basaldendriten	4	6	19	17
	apikale Seitendendriten	0,1	1	6	12
	apikales Büschel	6	7	6	12
	Gesamtneuron	10	14	31	41
Anzahl der freien Dendritenendigungen pro Verzweigungspunkt	Basaldendriten	1,6	1,7	1,2	1,2
	apikale Seitendendriten	15,0	9,3	3,3	2,3
	apikales Büschel	11,3	1,3	1,3	1,2
	Gesamtneuron	1,6	1,9	1,6	1,5
Verzweigungsindex	Basaldendriten	1,4	2,6	1,4	6,3
	apikale Seitendendriten	1,1	1,1	1,4	1,4
	apikales Büschel	4,2	4,3	4,0	6,8

Tabelle 6:

Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung für Dendritenlänge, Spineanzahl und Spinedichte der Einzeldendritenfelder von Basaldendriten (EDF B) und apikalen Seitendendriten (EDF S) der CA1-Pyramidenneurone aus vier Altersstufen der Ratte

Stadium	Dendritenlänge (µm)		Spineanzahl		Spinedichte	
	EDF B	EDF S	EDF B	EDF S	EDF B	EDF S
E 21	81,7 ± 56,0	13,6 ± 14,3	2,7 ± 3,3	0,1 ± 0,3	0,03	0,01
P 5	90,8 ± 64,2	31,9 ± 23,1	3,6 ± 4,0	1,2 ± 1,7	0,04	0,03
P 10	219,6 ± 141,3	54,6 ± 34,3	40,4 ± 27,3	9,6 ± 7,9	0,19	0,17
P 20	520,0 ± 227,2	148,1 ± 86,9	293,5 ± 127,1	83,7 ± 52,2	0,57	0,56

Tabelle 7:

Zusammengefaßte und gerundete Mittelwerte der Dendritenlänge, Spineanzahl und Spinedichte für die verschiedenen dendritischen Anteile eines CA1-Pyramidenneurons aus vier Altersstufen der Ratte. Für die Dendritenlänge und die Spineanzahl ist zusätzlich der Prozentsatz der Beteiligung an der Gesamtdendritenstruktur der jeweiligen Altersstufe angegeben. (L = Länge in µm, S = Spineanzahl, Sd = Spinedichte)

	Basaldendriten			apikale Seitendendriten			apikales Büschel			apikaler Hauptdendrit			Gesamtneuron		
Stadium	L	S	Sd	L	S	Sd	L	S	Sd	L	S	Sd	L	S	Sd
E 21	218	7	0,03	21	0,2	0,01	691	10	0,02	89	3	0,03	1019	21	0,02
	21%	35%		2%	1%		68%	50%		9%	14%		100%	100%	
P 5	363	14	0,04	214	7	0,04	777	35	0,05	164	13	0,08	1517	69	0,05
	24%	21%		13%	11%		51%	50%		11%	18%		100%	100%	
P 10	831	157	0,18	697	123	0,18	834	205	0,25	242	64	0,27	2627	546	0,21
	32%	29%		26%	22%		32%	37%		9%	12%		100%	100%	
P 20	1786	1006	0,56	2285	1291	0,57	1293	631	0,49	247	129	0,52	5613	3056	0,55
	32%	33%		41%	42%		23%	21%		4%	4%		100%	100%	

7. Literatur

ALTMAN, J.: Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. II. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in infant rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions. J.Comp.Neurol. 120 (1966) 431 - 474 .

ALTMAN, J.: Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. J.Comp.Neurol.137 (1970) 433 - 458

ALTMAN, J. and G.D. DAS: Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats.J.Comp.Neurol. 124 (1965) 319 - 336

ALTMAN, J. and G.D. DAS: Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. I. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transfomation of cells incorporating tritiated thymidine in neonate rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions. J.Comp.Neurol. 126 (1966) 337 - 390

ANDERSEN, P.: Interhippocampal impulses. II. Apical dendritic activation of CA1 Neurons. Acta physiol.scand.48 (1960) 178 - 208

ANDERSEN, P., B. HOLMQUIST and F.E. VOORHOEVE: Excitatory synapses on hippocampal apical dendrites activated by entorhinal stimulation. Acta physiol.scand.66 (1966) 461 - 472

ANDERSEN, P., T.V.P. BLISS and K.K. SKREDE: Lamellar organisation of hippocampal excitatory pathways. Exp.Brain Res. 13 (1971) 222 - 238

ANGEVINE, J.B.: Autoradiographic study of histogenesis in the hippocampal formation of the mouse. Anat.Rec. 145 (1963) 201

ANGEVINE, J.B.: Autoradiographic study of histogenesis in the area dentata of the cerebral cortex in the mouse. Anat.Rec. 148 (1964) 255

ANGEVINE, J.B.: Time of neuron origin in the hippocampal region, an autoradiographic study in the mouse. Exp.Neurol.Suppl.2 (1965)

ANGEVINE, J.B. and R.L. SIDMAN: Autoradiographic study of cell migration during histogenesis of cerebral cortex in the mouse. Nature 192 (1961) 766 - 768

ARŠAVSKIJ, I.I., M.B. BERKINBLUT, N.D. VEDENSKAJA, L.S. ENEDENKO, S.A. KOVALEV, V.V. SMOLJANIKOV i L.M. ČAJLACHJAN: Funktionelle Bedeutung der strukturellen Besonderheiten der Dendriten. (russ.) Symposium Dendriten. Akad.Med.Nauk SSSR Moskva 1971

ÅSTRÖM, K.-E.: On the early development of the isocortex in fetal sheep. Progr.Brain Res. 26 (1967) 1 - 59

BELLAIRS, R.: The development of the nervous system. Study in electron microscopy. J.exper.Morph. 7 (1959) 94 - 115

BENHAMIDA, C., G. RUIZ DE PEREDA, J.C. HIRSCH: Les épines dendritiques du cortex de gyrus isolé de chat. Brain Res. 21 (1970) 313 - 325

BERRY, M. and A.W. ROGERS: The migration of neuroblasts in the developing cerebral cortex. J.Anat.(Lond.) 99 (1965) 691 - 709

BERRY, M. and A.W. ROGERS: Histogenesis of mammalian neocortex, in: Evolution of the forebrain. (HASSLER, R. and H. STEPHAN eds.). Plenum Press. New York 1967, p.197 - 205

BLACKSTAD, T.W.: Commissural connections of the hippocampal region in the rat, with special reference to their mode of termination. J.Comp.Neurol. 105 (1956) 417 - 538

BLACKSTAD, T.W.: On the termination of some afferents to the hippocampus and fascia dentata. Acta anat. 35 (1958) 202 - 214

BLACKSTAD, T.W.: Ultrastructural studies on the hippocampal region. Progr.Brain Res. 3 (1963) 122 - 148

BLACKSTAD, T.W. and A. KJAERHEIM: Special axo-dendritic synapses in the hippocampal cortex: Electron and light microscopic studies on the layer of mossy fibers. J.Comp.Neurol. 117 (1961) 133 - 159

BLACKSTAD, T.W., K. BRINK, J. HEM and B. JENNE: Distribution of hippocampal mossy fibers in the rat. An experimental study with silver impregnation methods. J.Comp.Neurol. 138 (1970) 433 - 449

BOGOLEPOVA, I.N.: Struktur und Entwicklung des Hippocampus in der primatalen Ontogenese. (russ.) Z.,nevropat.psichiat. 70 (1970) 857-863

BOGOLEPOVA, I.N.: Bestimmte ontogenetische und vergleichend-anatomische Korrelationen in der Entwicklung des Hippocampus. (russ.) Arch.anat.gistol.embriol.60 (1971) 62-68

BOGOSLOVSKAJA, L.S., I.A. LJUBINSKIJ, N.V. POZIN, E.V. PUCILO, L.A. ŠUELEV i T.M. ŠURA-BURA: Die Rolle der Varikositäten und Verzweigungen der Dendriten in der Informationsverarbeitung durch das Neuron. (russ.) Symposium Dendriten. Akad.Med.Nauk SSSR. Moskva 1971

BOK, S.T.: A quantitative analysis of the structure of the cerebral cortex. Proc.Acad.Sci.(Amst.) 35 (1963a) 1 - 55

BOK, S.T.: The branching of dendrites in the cerebral cortex. Proc.Acad.Sci.(Amst.) 39 (1963b) 1209-1218

BOK, S.T.: Histonomy of the cerebral cortex. Elsev.Publ.Comp.Amsterdam,Lond.N.Y.1959

BRAAK, H.: On the structure of the human archicortex. I. The cornu ammonis. A Golgi and pigmentarchitectonic study.
Cell Tiss.Res. 152 (1974) 349 - 383

BROWN, J.W.: Some aspects of the early development of the hippocampal formation in certain insectivorous bats. in: Evolution of the forebrain. (HASSLER, R. and H. STEPHAN eds.)
Plenum Press N.Y. 1967, p.92 - 103

BUTLER, A.B. and D.W. CALEY: An ultrastructural and radioautographic study of the migrating neuroblast in hamster neocortex.
Brain Res. 44 (1972) 83 - 98

CAJAL, S. RAMON Y: Beiträge zur feineren Anatomie des großen Hirnes. I. Über die feinere Struktur des Ammonshornes.
Z.wiss.Zool. 56 (1893) 615 - 663

CAJAL, S. RAMON Y: Studien über die Hirnrinde des Menschen. H. 5. Vergleichende Strukturbeschreibung und Histogenesis der Hirnrinde.
J.A. Barth, Leipzig 1906

CALEY, D.W.: Light and electron microscopic study of the developing rat cerebral cortex.
Anat.Rec. 154 (1966) 325 - 326

CALEY, D.W. and D.S. MAXWELL: An electron microscopic study of neurons during postnatal development of the rat cerebral cortex.
J.Comp.Neurol. 133 (1968) 17 - 43

CHLOVA, N.I.: Die Entwicklung der limbischen Rinde beim Menschen nach der Geburt. (russ.)
in: Razvitie central'noj nervnoj sistemy.
Medgiz Moskva 1959, 87 - 101

CHAIN, S.N.: Development of electrical activity in the cerebral cortex of the albino rat.
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 81 (1952)49-51

CVETKOVA, I.P.: Die Differenzierung des Hippocampus in der Embryogenese. (russ.)
Arch.anat.gistol.embriol. 56 (1969) 39-46

DERER, P.: Histogenèse du néocortex du rat albinos durant la période foetale et néonatale. J.Hirnforsch. 15 (1974) 49 - 74

DOINIKOW, B.: Beitrag zur vergleichenden Anatomie des Ammonshorns. J.Psychol.Neurol. 13 (1908) 166 - 202

DOLGO-SABUROV, B.A.: Die Neuronentheorie - die Grundlage unserer heutigen Vorstellungen über Struktur und Funktion des Nervensystems.(russ.) Leningrad 1956

DOUGLAS, R.J.: The hippocampus and behavior. Psychol.Bull. 67 (1967) 416 - 442

DRACHMAN, D.A. and J. ARBIT: Memory and the hippocampal complex. II. Is memory a multiple process? Arch.Neurol. (Chicago) 15 (1966) 52 - 61

EAYRS, J.T. and B. GOODHEAD: Postnatal development of the cerebral cortex of the rat. J.Anat.(Lond.) 93 (1959) 385 - 402

ENGELHARDT, E., C.A. ESBERARD et A.M. ALBUQUERQUE Jr.: Développement des cellules pyramidales de l'hippocampe chez le rat. Compt.rend. séanc.Soc.Biol. 161 (1967) 1165 - 1168

ENGLISCH, H.-J., G. KUNZ und J. WENZEL: Zur Spineverteilung an Pyramidenneuronen der CA1-Region des Hippocampus der Ratte. Z.mikrosk.-anat.Forsch. 88 (1974) 85 - 102

FLEXNER, L.B.: Enzymatic and functional patterns of the developing mammalian brain. in: Biochemistry of the developing nervous system. (WAELSCH, H.ed.) Acad.Press N.Y. 1955, p. 281 - 300

FORD, D.H.: Selected maturational changes observed in the postnatal rat brain. Progr.Brain Res. 40 (1973) 1 - 12

FROTSCHER, M., B. MANNSFELD und J. WENZEL: Umweltabhängige Differenzierung der Dendritenspines an Pyramidenneuronen des Hippocampus (CA1) der Ratte. persönl. Mitteilung 1975

FUJITA, S.: The matrix cell and histogenesis of the central nervous system. Laval med. 36 (1965) 125 - 130

FUJITA, S.: Applications of light and electron microscopic autoradiography to the study of cytogenesis of the forebrain. in: Evolution of the forebrain. (HASSLER, R. and H. STEPHAN eds.). Plenum Press N.Y. 1967, p.180 - 196

FUJITA, H. and S. FUJITA: Electron microscopic studies on neuroblast differentiation in the central nervous system of domestic fowl. Z.Zellforsch. 60 (1963) 463 - 478

GLOBUS, A. and A.B. SCHEIBEL: Pattern and field in cortical structure. The rabbit. J.Comp.Neurol. 131 (1967) 155 - 172

GODINA, G.: Istogenesi e differenziazione dei neuroni e degli elementi gliali della corteccia cerebrale. Z.Zellforsch. 36 (1951) 401 - 435

GODINA, G. ed A. BARASA: Morfogenesi ed istogenesi della formazione ammonica. Z.Zellforsch. 63 (1964) 327 - 355

GRAY, E.G.: Axo-somatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex; an electron microscope study. J.Anat.(Lond.) 93 (1959) 51 - 67

GREEN, J.D.: Some recent electrophysiological and electron microscope studies of ammon's horn. in: Structure and function of the cerebral cortex. (TOWER, D.B. and J.P. SCHADÉ eds.). Elsev.Publ.Comp.Amsterdam, Lond.N.Y. 1960, p.266 - 271

GREEN, J.D.: The hippocampus. Physiol. Rev. 44 (1964) 561 - 608

HAMEL, E.G. Jr.: A study of the hippocampal formation in the opossum. in: Evolution of the forebrain. (HASSLER, R. and H. STEPHAN eds.) Plenum Press N.Y. 1967, p. 81 - 91

HAMLYN, L.H.: The fine structure of the mossy fiber endings in the hippocampus of the rabbit. J.Anat.(Lond.) 96 (1962) 112 - 120

HAMLYN, L.H.: An electron microscope study of pyramidal neurons in the ammon's horn of the rabbit. J.Anat.(Lond.) 97 (1963) 189 - 201

HÁMORI, J.: Developmental morphology of dendritic postsynaptic specialisations. in: Recent developments of neurobiology in Hungary. (K.LISSÁK ed.) Vol. IV. Akadémiai Kiadó. Budapest 1973a. p. 9 - 32

HÁMORI, J.: The induktive role of presynaptic axons in the development of postsynaptic spines. Brain Res. 62 (1973b) 337 - 344

HASSLER, R.: Zur funktionellen Anatomie des limbischen Systems. Nervenarzt 35 (1964) 386 - 396

HAUG, H.: Stereological methods in the analysis of neuronal parameters in the central nervous system. J.Microsc. 95 (1972) 165 - 180

HICKS, S.P. and C.J. D'AMATO: Cell migrations to the isocortex in the rat. Anat.Rec. 160 (1968) 619 - 634

HIS, W.: Die Entwicklung der ersten Nervenbahnen beim menschlichen Embryo. Arch.Anat.Physiol.(Leipzig) Anat.Abt. (1887) 368 - 378

HJORTH-SIMONSEN, A.: Projection of the lateral part of the entorhinal area to the hippocampus and fascia dentata. J.Comp.Neurol. 145 (1972) 219 - 232

HJORTH-SIMONSEN, A.: Some intrinsic connections of the hippocampus in the rat; ansexperimental analysis. J.Comp.Neurol. 147 (1973) 145 - 161

HJORTH-SIMONSEN, A. and B. JEUNE: Origin and termination of the hippocampal perforant path in the rat studied by silver impregnation. J.Comp.Neurol. 144 (1972) 215 - 232

HOWARD, E.: DNA-content of rodent brains during maturation and aging and autoradiography of postnatal DNA synthesis in monkey brain. Progr.Brain Res. 40 (1973) 91 - 114

HUMPHREY, T.: The development of the human hippocampal formation correlated with some aspects of its phylogenetic history. in: Evolution of the forebrain. (HASSLER, R. and H. STEPHAN eds.). Plenum Press N.Y.1967. p.104 - 116

IBATA, Y.: Electron microscopy of the hippocampal formation in rabbit. J.Hirnforsch. 10 (1968) 451 - 469

KAHLE, W.: Studien über die Matrixphasen und die örtlichen Reifungsunterschiede im embryonalen menschlichen Gehirn. Dtsch.Z.Nervenhk. 166 (1951) 273 - 302

KAHLE, W.: Zur Entwicklung des menschlichen Zwischenhirns. Studien über die Matrixphasen und die örtlichen Reifungsunterschiede im embryonalen menschlichen Gehirn. II. Mitteilung. Dtsch.Z.Nervenhk. 175 (1956) 259 - 318

KAHLE, W.: Die Entwicklung der menschlichen Großhirnhemisphäre. Schriftenreihe Neurologie 1. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg, N.Y. 1969

KIRSCHE, W.: Weitere Untersuchungen über das Vorkommen postembryonaler Matrixzonen im Telencephalon einiger Säugetiere. Z.mikrosk.-anat. Forsch. 82 (1970) 122-145

KIRSCHE, W.: Die Entwicklung des Telencephalons der Reptilien und deren Beziehung zur Hirn-Bauplanlehre. Nova Acta Leopoldina. Joh. Ambr.Barth Leipzig 1972 Nr. 204

KIRSCHE, W.: Zur vergleichenden funktionsbezogenen Morphologie der Hirnrinde der Wirbeltiere auf der Grundlage embryologischer und neurohistologischer Untersuchungen. Z.mikrosk.-anat.Forsch. 88 (1974) 21 - 51

KIRSCHE, W., G. KUNZ, J. WENZEL, H. [illegible], A. WINKELMANN und E. WINKELMANN: Neurohistologische Untersuchungen zur Variabilität der Pyramidenzellen des sensorischen Cortex der Ratte. J.Hirnforsch. 14 (1973) 117 - 135

KREUTZBERG, H.-J. und F. WINCKERT:
Über die quantitative Entwicklung der Hippocampusformation der Albinomaus.
J.Hirnforsch. 10 (1968) 471 - 486

KUNZ, G., E. WINKELMANN und W. KIRSCHE:
Über die postnatale Entwicklung der Hippocampusformation der Ratte unter besonderer Berücksichtigung des Matrixaufbrauches.
Anat.Anz. 129 (1971) 289 - 303

KUNZ, G., W. KIRSCHE, J. WENZEL, E. WINKELMANN und H.NEUMANN:
Quantitative Untersuchungen über die Dendritenspines an Pyramidenneuronen des sensorischen Cortex der Ratte.
Z.mikrosk.-anat.Forsch. 85 (1972) 397-416

KUNZ, G., L. HOLZ, H.-J. ENGLISCH und J. WENZEL:
Untersuchungen zur Spinedichte und Spineverteilung an apikalen und basalen Dendriten von Lamina-V-Pyramidenzellen des sensorischen Cortex der Ratte.
J.Hirnforsch. 5/6 (1974) 389 - 399

LEVI, G.: Über die Entwicklung und Histogenese der Ammonshornformation.
Arch.mikr.Anat. 64 (1904) 389 - 404

LORENTE de NÓ, R.: Studies on the structure of the cerebral cortex.
J.Psychol.Neurol.45 (1933) 381 - 438

LORENTE de NÓ, R.: Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system.
J.Psychol.Neurol. 46 (1934) 113 - 177

MARIN-PADILLA, M.: Number and distribution of the apical dendritic spines of the layer V pyramidal cells in man.
J.Comp.Neurol. 131 (1967) 475 - 490

MARIN-PADILLA, M.: Cortical axo-spinodendritic synapses in man: A Golgi study.
Brain Res. 8 (1968) 196 - 200

MARIN-PADILLA, M.: Prenatal and early postnatal ontogenesis of the human motor cortex. A Golgi study.
I. The sequential development of the cortical layers.
Brain Res. 23 (1970) 167 - 183

MARIN-PADILLA, M.: Early prenatal ontogenesis of the cerebral cortex (neocortex) of the cat (Felis domestica). A Golgi study. I. The primordial neocortical organization.
Z.Anat.Entwickl.Gesch. 134 (1971a) 117-145

MARIN-PADILLA, M.: Ontogenesis of the cat neocortex, a Golgi study. Anat.Rec. 169 (1971b) 375

MARIN-PADILLA, M.: Prenatal ontogenetic history of the principal neurons of the neocortex of the cat (Felis domestica). A Golgi study. II. Developmental differences and their significances.
Z.Anat.Entwickl.Gesch. 136 (1972) 125-142

MARIN-PADILLA, M.: Structural organization of the cerebral cortex (motor area) in human chromosomal aberrations. A Golgi study. I. D_1(13-15) trisomy, Patau syndrome.
Brain Res. 66 (1974) 375 - 391

MARIN-PADILLA, M. and G.R. STIBITZ:
Distribution of the apical dendritic spines of the layer V pyramidal cells of the hamster neocortex.
Brain Res. 11 (1968) 580 - 592

MARIN-PADILLA, M., G.R. STIBITZ, C.P. ALMY and H.N.BROWN:
Spine distribution of the layer V pyramidal cell in man: A cortical model.
Brain Res. 12 (1969) 493 - 496

MARTIN, R.: Entwicklungszeiten des Zentralnervensystems von Nagern mit Nesthocker- und Nestflüchterontogenese (Cavia cobaya Schreb. und Rattus norvegicus Erxleben).
Rev.suisse Zool. 69 (1962) 617 - 727

MATTHIES, H.: The intracellular regulation of the interneuronal connectivity - the molecular foundation of learning processes.
Erg.exp.Med. 10 (1972) 25 - 55

McILWAIN, H.: Biochemistry and the central nervous system. 2. Ed.Churchill.London 1959

MEISSNER, W.W.: Hippocampal function in learning.
J.psychiat.Res. 4 (1966) 235 - 304

MEISSNER, W.W.: Hippocampus and learning.
Int.J.Neuropsychiat. 3 (1967) 298 - 310

MELLER, K., W. BREIPOHL and P. GLEES:
Early cytological differentiation in the cerebral hemisphere of mice. An electron-microscopical study.
Z.Zellforsch. 72 (1966) 525 - 539

MATTHIES, H.: Neurobiologische Grundlagen der höheren Nerventätigkeit.
Zschr.ärztl.Fortbild. 67 (1973) 316 - 319

MEYER, U., J. RITTER und H. WENK:
Zur Chemodifferenzierung der Hippocampus-formation in der postnatalen Entwicklung der Albinoratte. I. Oxydoreduktasen.
J.Hirnforsch. 13 (1971/72) 235 - 253

MOREST, D.K.: Growth of cerebral dendrites and synapses.
Anat. Rec. 160 (1968) 516

MOREST, D.K.: The differentiation of cerebral dendrites: A study of the post-migratory neuroblast in the medial nucleus of the trapezoid body.Z.Anat.Entwickl.Gesch.126(1969a)271-289

MOREST, D.K.: A study of neurogenesis in the forebrain of opossum pouch young.
Z.Anat.Entwickl.Gesch.130 (1970) 265-305

MOREST, D.K. and R.R. MOREST:
Perfusion-fixation of the brain with chromosmium solutions for the rapid Golgi method.Am.J.Anat.118(1966)811-832

NAFSTAD, P.H.J.: An electron microscope study of the termination of the perforant path fibers in the hippocampus and the fascia dentata.
Z.Zellforsch. 76 (1967) 532 - 542

NIKLOWITZ, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an den Pyramidenzellen des Ammonshorns.
Nervenarzt 35 (1964) 463 - 467

NIKLOWITZ, W. und I.J. BAK:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Ammonshorn. I.Die normale Substruktur der Pyramidenzellen.
Z.Zellforsch. 66 (1965) 529 - 547

NOBACK, C. and D.P. PURPURA:
Postnatal ontogenesis of neurons in cat neocortex. J.Comp.Neurol.117(1961)291-307

OJA, S.S.: Postnatal changes in the concentration of nucleic acids, nucleotides and amino acids in the rat brain. Ann.Acad.sc.Fenn.V.Med.125 (1966)

PANNESE, E.: Developmental changes of the endoplasmatic reticulum and ribosomes in nerve cells of the spinal ganglia of the domestic fowl. J.Comp.Neurol. 132 (1968) 331 - 364

PAPPAS, G.D. and D.P. PURPURA: Fine structure of dendrites in the superficial neocortical neuropil. Exp.Neurol. 4 (1961) 507 - 530

PETERS, A. and I.R. KAISERMAN-ABRAMOF: The small pyramidal neuron of the rat cerebral cortex. The perikaryon, dendrites and spines. Am.J.Anat. 127 (1970) 321 - 356

PETERS, M.G. and H. BADEMAN: The form and growth of stellate cells in the cortex of the guinea-pig. J.Anat.(Lond.) 97 (1963) 111 - 117

POLJAKOV, G.I.: Progressive Differenzierung des menschlichen Cortex cerebri während der Ontogenese (russ.) in: Razvitie central'noj nervnoj sistemy.Medgiz.Moskva 1969,11-26

POLJAKOV, G.I.: Some results into the development of the neuronal structure of the cortical ends of the analyzers in man. J.Comp.Neurol. 117 (1961) 197 - 212

POLJAKOV, G.I.: Development and complication of cortical part of the coupling mechanism in the evolution of vertebrates. J.Hirnforsch. 7 (1964/65) 253 - 273

POLJAKOV, G.I.: Embryonal and postembryonal development of neurons of the human cerebral cortex. in: Evolution of the forebrain. (HASSLER, R. and H. STEPHAN eds.).Plenum Press N.Y. 1967, p. 249 - 258

POLJAKOV, G.I.: Über die Prinzipien des neuronalen Organisation des Gehirns. (übers.von B. Schönheit) Akademie Verlag, Berlin 1971

POLJAKOV, G.I.: Relations between some structural parameters of types and forms of neurons effecting different kinds of switches in the neocortex.
J.Hirnforsch. 15 (1974) 249 - 268

PURPURA, D.P., R.J. SHOFER, E.M. HOUSEPIAN and C.R.NOBACK: Comparative ontogenesis of structure-function relations in cerebral and cerebellar cortex.
Progr.Brain Res. 4 (1964) 187 - 221

PURPURA, D.P. and G.D. PAPPAS: Structural characteristics of neurons in the feline hippocampus during postnatal ontogenesis.
Exp.Neurol. 22 (1968) 379 - 393

PURPURA, D.P., S. PRELEVIC and M. SANTINI: Postsynaptic potentials and spike variations in the feline hippocampus during postnatal ontogenesis.
Exp.Neurol. 22 (1968) 408 - 422

RAISMAN, G., W.M. COWAN and T.P.S. POWELL: An experimental analysis of the efferent projection of the hippocampus.
Brain 89 (1966) 83 - 108

RAKIC, P.: Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex.
J.Comp.Neurol. 145 (1972) 61 - 84

RAMON-MOLINER, E.: The histology of the posterociate gyrus in the cat. a) Quantitative studies. b) A statistical analysis of the dendritic distribution.
J.Comp.Neurol. 117 (1961) 43-76, 229-249

RITTER, J., U. MEYER und H. WENK: Zur Chemodifferenzierung der Hippocampusformation in der postnatalen Entwicklung der Albinoratte. II. Transmitterenzyme.
J.Hirnforsch. 13 (1971/72) 255 - 278

ROSE, J.: Zur normalen und pathologischen Architektonik der Ammonsformation.
J.Psychol. 49 (1939) 137

RUIZ-MARCOS, A. and F. VALVERDE:
The temporal evolution of the distribution of dendritic spines in the visual cortex of normal and dark raised mice.
Exp.Brain Res. 8 (1969) 284 - 294

SARKISOV, S.A.: Grundriß der Struktur und Funktion des Gehirns. (Übers.von L. PICKENHAIN).
Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1967

SARKISOV, S.A., E.N. POPOVA i N.N. BOGOLEPOV:
Structure of synapses in evolutionary aspect. (Optic and electron-microscopic studies). in: Evolution of the forebrain. (HASSLER, R. and H. STEPHAN eds.) Plenum Press N.Y. 1967, p. 225 - 236

SCHADÉ, J.P. and W.B. van GROENINGEN:
Structural organization of the human cerebral cortex. I. Maturation of the middle frontal gyrus.
Acta anat. 47 (1961) 74 - 111

SCHADÉ, J.P., H. van BACKER and E. COLON:
Quantitative analysis of neuronal parameters in the maturing cerebral cortex.
Progr.Brain Res. 4 (1964) 150 - 175

SCHAFFER, K.: Beitrag zur Histologie der Ammonsformation.
Arch.mikr.Anat. 39 (1892) 611 - 632

SCHAPIRO, S. and K.R. VUKOVICH:
Early experience effects upon cortical dendrites: A proposed model for development. Science 167 (1970) 292 - 294

SCHEIBEL, M.E. and A.B. SCHEIBEL:
Some structural and functional substrates of development in young cats.
Progr.Brain Res. 9 (1964) 6 - 25

SCHEIBEL, M.E. and A.B. SCHEIBEL:
On the nature of dendritic spines. Report of a workshop.
Comm.Behav.Biol.Part A.1 (1968) 231 - 265

SCHEIBEL, M.E. and A.B. SCHEIBEL:
The rapid Golgi method. Indian summer or renaissance? in: Contemporary research methods in neuroanatomy. (NAUTA, W.J.H. and S.O.E. EBBESON eds.) Springer, Berlin, Heidelberg, N.Y. 1970a, p. 1 - 11

SCHEIBEL, M.E. and A.B. SCHEIBEL:
Of pattern and places in dendrites.
Intern Rev.Neurobiology 13 (1970b) 1 - 26

SCHIEBLOCH, H., P.v. BOSSANYI, I. NAGEL und T. WEBER:
Spine-Verteilung an den Apikaldendriten der großen Pyramidenzellen (Lamina V) in der sensomotorischen und limbischen Hirnrinde der Ratte.
Gegenbaurs morph.Jahrb.118 (1972a)423-447

SCHIEBLOCH, H., K. DORBENS und I. NAGEL:
Über die laminäre Zuordnung der apikalen Dendritenspines der Lamina-V-Pyramidenzellen in der sensomotorischen Hirnrinde der Albinoratte.
Gegenbaurs morph.Jahrb.118 (1972b)465-487

SCHULZ, E. und B. SCHÖNHEIT:
Morphologische und quantitative Untersuchungen zur Neuronenstruktur der Regio limbica anterior der Ratte.
persönl. Mitteilung 1975

SCHWARTZ, I.R., G.D. PAPPAS and D.P. PURPURA:
Fine structure of neurons and synapses in the feline hippocampus during postnatal ontogenesis.
Exp.Neurol. 22 (1968) 394 - 407

SHOLL, D.A.:
Dendritic organization in the neurons of the visual and motor cortices of the cat.
J.Anat.(Lond.) 87 (1953) 387 - 406

SHOLL, D.A.:
The organization of the visual cortex in cat. J.Anat.(Lond.) 89 (1955) 33 - 46

SHOLL, D.A.:
The organisation of the cerebral cortex.
Methuen, London; Wiley & sons N.Y. 1956

SMART, J.:
The subependymal layer of the mouse brain and its cell production as shown by radioautography after thymidine-H3 injection.
J.Comp.Neurol. 116 (1961) 325 - 390

SNIMOV, G.D.:
Functional and structural aspects of plasticity.
Erg.exp.Med. 10 (1972) 11 - 18

SPERRY, R.W.:
Brain mechanisms and behavior.
Brain 90 (1967) 697 - 706

SPATZ, H.: Über die Entwicklungsgeschichte der basalen Ganglien des menschlichen Großhirns. Anat.Anz.Erg.-H. 60 (1925/26)

SPATZ, H.: Physiologie und Pathologie der Stammganglien. Handb.norm.pathol.Physiologie 10 (1927) 318 - 417

SPATZ, H.: Über Gegensätzlichkeit und Verknüpfung bei der Entwicklung vom Zwischenhirn und "basaler Rinde". Allg.Z.Psychiat. 125 (1949) 166 - 177

STENSAAS, L.J.: The development of hippocampal and dorsolateral pallial regions of the cerebral hemisphere in fetal rabbits. I. Fifteen millimeter stage, spongioblast morphology. J.Comp.Neurol. 129 (1967a) 59 - 70

STENSAAS, L.J.: The development of hippocampal and dorsolateral pallial regions of the cerebral hemisphere in fetal rabbits. II. Twenty millimeter stage, neuroblast morphology. J.Comp.Neurol. 129 (1967b) 71 - 84

STENSAAS, L.J.: The development of hippocampal and dorsolateral pallial regions of the cerebral hemisphere in fetal rabbits. III. Twenty-nine millimeter stage, marginal lamina. J.Comp.Neurol. 130 (1967c) 149 - 162

STENSAAS, L.J.: The development of hippocampal and dorsolateral pallial regions of the cerebral hemisphere in fetal rabbits. IV. Forty-one millimeter stage, intermediate lamina. J.Comp.Neurol. 131 (1967d) 409 - 422

STENSAAS, L.J.: The development of hippocampal and dorsolateral pallial regions of the cerebral hemisphere in fetal rabbits. V. Sixty millimeter stage, glial cell morphology. J.Comp.Neurol. 131 (1967e) 423 - 436

STENSAAS, L.J.: The development of hippocampal and dorsolateral pallial regions of the cerebral hemisphere in fetal rabbits. VI. Ninety millimeter stage, cortical differentiation. J.Comp.Neurol. 132 (1968) 93 - 108

STEPHAN, H.: Die kortikalen Anteile des limbischen Systems. (Morphologie und Entwicklung). Nervenarzt 35 (1964) 396 - 401

STEPHAN, H.: Größenveränderungen in olfaktorischen und limbischen System während der phylogenetischen Entwicklung der Primaten.
in: Evolution of the forebrain. (HASSLER, R. and H. STEPHAN eds.) Pleunm Press N.Y. 1967, p. 377 - 388

SUGITA, N.: Comparative studies on the growth of the cerebral cortex.
J.Comp.Neurol. 29 (1918) 61-117, 177-240

SÝKORA, J., S. WILDT und F. HRADIL:
Veränderungen des Körper- und Organgewichtes der Wistarratte während der postnatalen Entwicklung.
Z.Versuchstierk. 7 (1965) 23 - 34

SZENTÁGOTHAI, J.: Architecture of the cerebral cortex. in: Basic mechanisms of the epilepsies. (JASPERS, H.H., A.A. WARD and A. POPE eds.) London 1969, p. 11 - 40

TILNEY, F.: Behavior and its relation to the development of the brain. Part II. Correlation between the development of the brain and behavior in the albino rat from embryonic states to maturity.
Bull.Neurol.Inst. N.Y. 2 (1933) 252 - 358

VALVERDE, F.: The Golgi method. A tool for comparative structural analyses. in: Contemporary research methods in neuroanatomy. (NAUTA, W.J.H. and S.O.E. EBBESON eds.). Springer-Verlag Berlin,Heidelberg, N.Y. 1970,p.12-31

VALVERDE, F. and A. RUIZ-MARCOS:
Dendritic spines in the visual cortex of the mouse: Introduction to a mathematical model. Exp.Brain Res. 8 (1969) 269 - 285

WECHSLER, W. und K. MELLER:
Electron microscopy of neuronal and glial differentiation in the developing brain of the chick. Progr.Brain Res. 26(1967)93-144

WENK, H. und K. KRUG:
Quantitative Untersuchungen über die Chemodifferenzierung cholinerger Strukturen (AChE) im Rattenhippocampus.
Z.Mikrosk.-anat.Forsch.88 (1974) 52 - 66

WENZEL, J., M. WENZEL, W. KIRSCHE, G. KUNZ und H. NEUMANN:
Quantitative Untersuchungen über die Verteilung der Dendritenspines an Pyramidenneuronen des Hippocampus (CA1).
Z.mikrosk.-anat. Forsch. 85 (1972) 23 - 34

WENZEL, J., W. KIRSCHE, G. KUNZ, H. NEUMANN, M. WENZEL und E. WINKELMANN:
Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Dendritenspines an Pyramidenneuronen des Hippocampus (CA1) bei der Ratte.
J.Hirnforsch. 13 (1973a) 387 - 408

WENZEL, J., G. GROSSE, R. TAPP und J. WENZEL:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Entwicklung der Neurone in Explantatkulturen des Ganglion trigeminale beim Hühnerembryo.
Z.mikrosk.anat.Forsch. 87 (1973b) 379-409

WENZEL, J., B. MANNSFELD, H.-J. HIGLISCH und G. KUNZ:
Über die Dendritenspines von Pyramidenneuronen (Lamina III) der Area striata der Ratte.
Z.mikrosk.-anat.Forsch. 87 (1973c) 505-524

WINKELMANN, E., G. KUNZ, W. KIRSCHE, H. NEUMANN, J. WENZEL und A. WINKELMANN:
Quantitative Untersuchungen an Dendriten der CA1-Pyramidenneurone des Hippocampus der adulten Albinoratte.
Z.mikrosk.-anat.Forsch. 85 (1972) 376-396

WINKELMANN, A., G. KUNZ, E. WINKELMANN, W. KIRSCHE, H. NEUMANN und J. WENZEL:
Quantitative Untersuchungen an Dendriten der großen Pyramidenzellen der Lamina V des sensorischen Cortex der Ratte.
J.Hirnforsch. 14 (1973) 137 - 149

ZAMBRŽICKIJ, I.A.:
Charakteristik der Neurone des limbischen Systems in Gegenüberstellung zu Neuronen anderer Regionen des Neocortex bei einigen Säugetieren. (russ.)
Arch.anat.gistol.embriol. 35 (1958) 39-46

ZAMBRŽICKIJ, I.A.:
Zytoarchitektonik und neuronale Struktur der limbischen Region bei Primaten.(russ.)
In: Rezvitie central'noj nervnoj sistemy.
Medgiz.Moskva 1959, S.126 - 168

Folgende Veröffentlichung bildet die Grundlage eines Teiles der vorliegenden Arbeit:

MINKWITZ, H.-G. und L. HOLZ:
Die ontogenetische Entwicklung von Pyramidenzellen aus dem Hippocampus (CA1) der Ratte.
J.Hirnforsch. 16 (1975) 37 - 54

8. Abbildungen

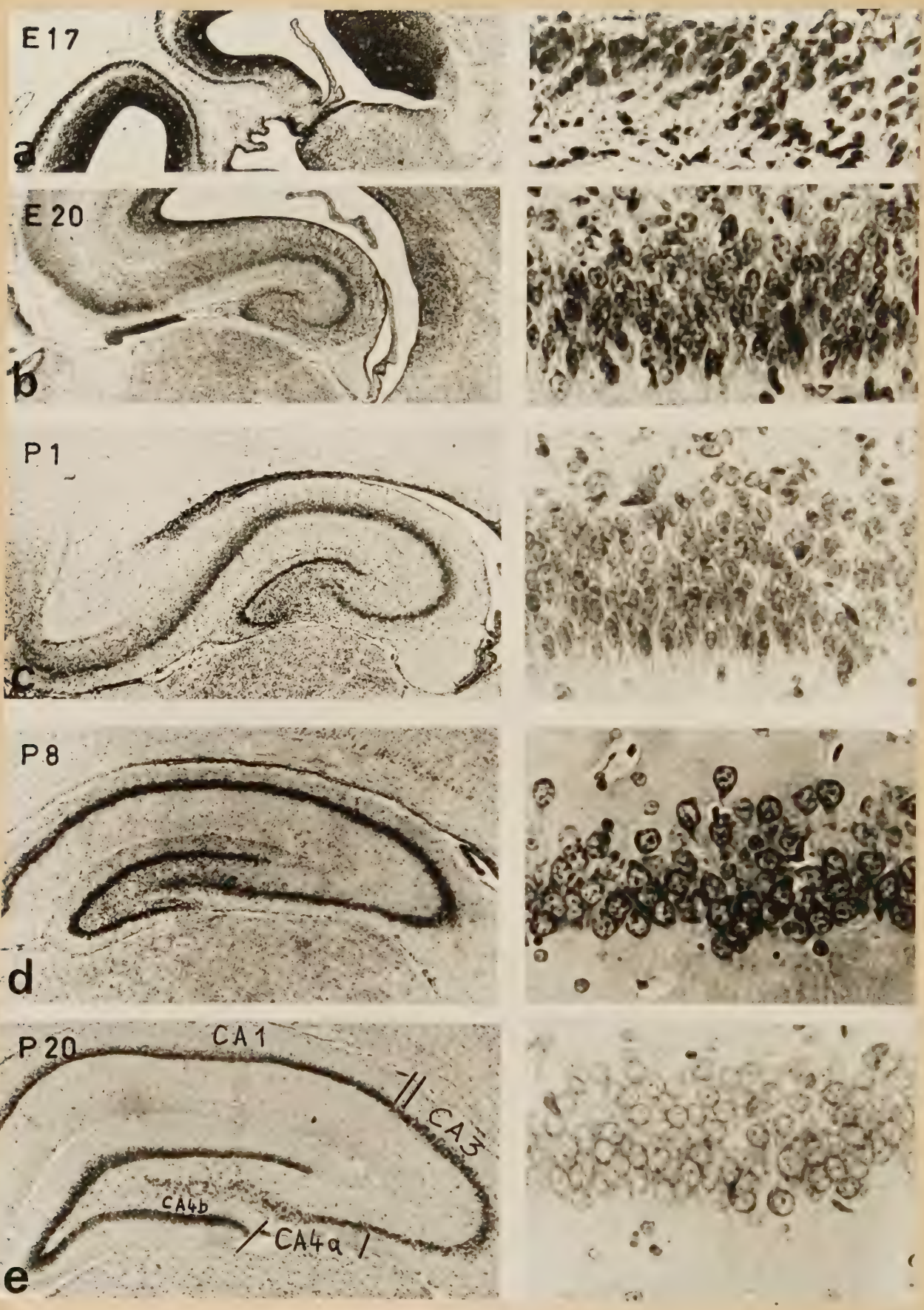

E17
a
E20
b
P1
c
P8
d
P20
CA1
CA3
CA4b
CA4a
e

Abbildung 1:

linke Reihe: Übersichten zur Hippocampusentwicklung HE. Vergr. 30x

rechte Reihe: Ausschnitte aus dem Stratum pyramidale (CA1) des entsprechenden Stadiums. HE. Vergr. 380x

a) Stadium E 17: Hippocampus noch nicht eingerollt, breite Matrixzone. Bildung der Kortikalplatte aus spindeligen Zellen, mehrreihig angeordnet, mit dunklen Kernen.

b) Stadium E 20: beginnende Einrollung des Hippocampus, Auftreten des oberen Blattes der Fascia dentata und der Fissura hippocampi, Verbreiterung des Stratum pyramidale (Kortikalplatte) mit spindeligen bis ovoiden Zellkernen, deren Struktur sich etwas auflockert.

c) Stadium P1: weitere Einrollung des Hippocampus. Die hippocampale Matrix ist nahezu aufgebraucht; im Bereich der Fascia dentata noch migrierende Zellen, wobei Zusammenfassung zum unteren Blatt beginnt. Im Stratum pyramidale sind basal (oben) abgerundete und apikal palisadenartig aufgereihte spindelige Zellen zu sehen.

d) Stadium P8: keine Reste der hippocampalen Matrix, nur im Hilusbereich der Fascia dentata noch einzelne wandernde Zellen; zwischen CA1-Region und Fascia dentata deutliche Fissura hippocampi. Im Stratum pyramidale nur noch selten ovoide, sonst große rund aufgelockerte Kerne, im Zytoplasma vereinzelt NISSL-Substanz. Die Zahl der Zellagen ist verringert.

e) Stadium P20: nahezu ausgereiftes histologisches Bild des Hippocampus mit Angabe der regionalen Grenzen. Die Fissura hippocampi wird durch große Gefäße markiert. Das Stratum pyramidale ist als zweischichtiges schmales Zellband ausgebildet, die apikale Schicht besteht aus gleichmäßig dicht gelagerten meist mehr ovoiden Zellelementen. Die Kerne sind groß, rund mit fein dispers verteiltem Chromatin, NISSL-Substanz in allen Neuronen sichtbar.

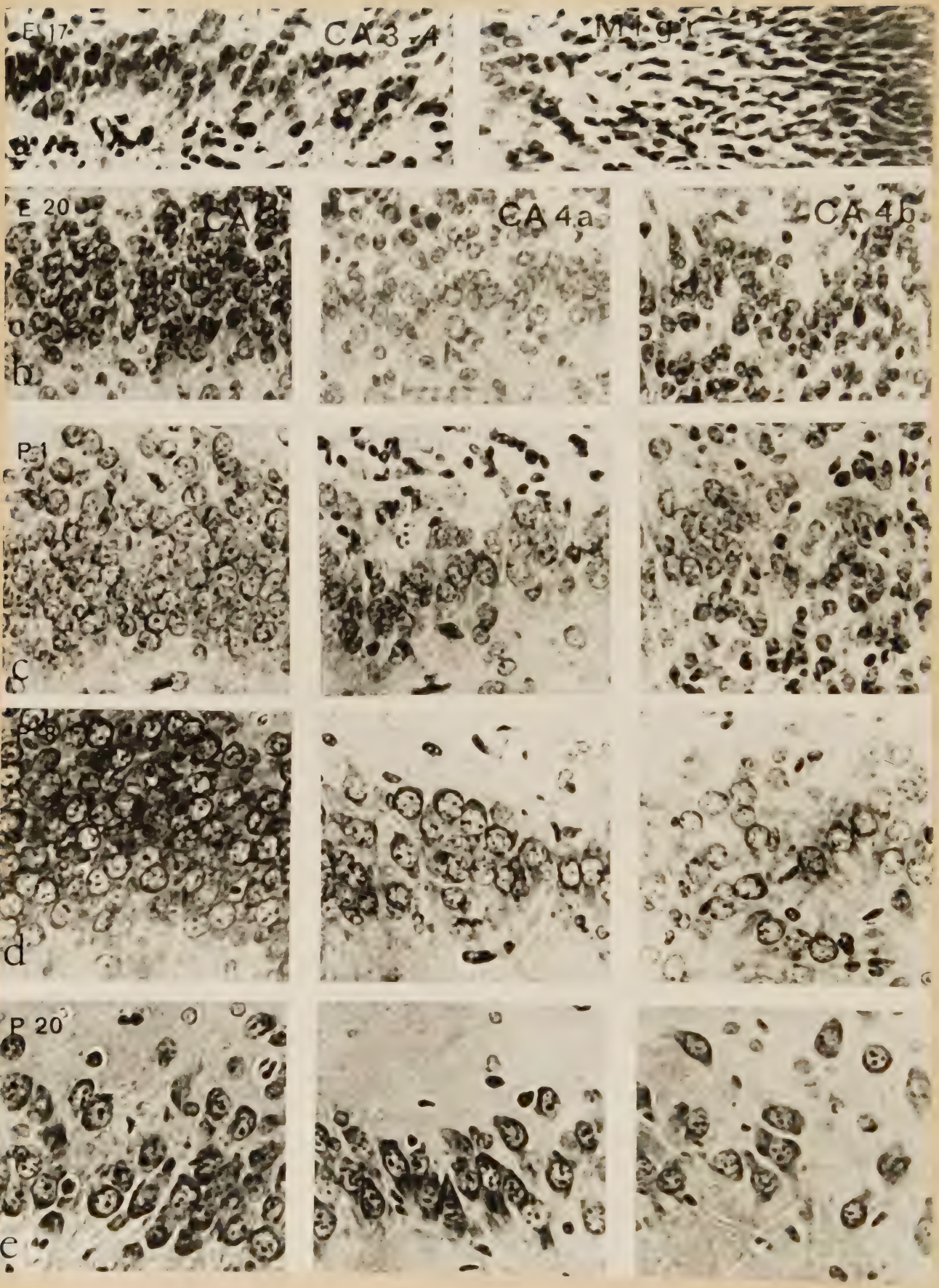

E 17
CA 3-4
M-gr
E 20
CA 1
CA 4a
CA 4b
b
P 1
c
P 8
d
P 20
e

Abbildung 2:
Ausschnitte aus dem Stratum pyramidale der Regionen CA3, CA4a und CA4b (basal hier jeweils oben, außer Abb. 2a rechts). HE. Vergr. 380x.

a) Stadium E 17: Abgrenzung der Regionen noch nicht möglich, deutliche Migrationsstraßen aus der Matrixzone zur Kortikalplatte.

b) Stadium E 20: kleine rundliche Zellkerne, deren Lage sich von CA3 bis CA4b auflockert.

c) Stadium P1: Kerne werden größer und heller, die Dicke der homogenen Zellschicht nimmt von CA3 bis CA4a ab, wird durch die fortschreitende Auflockerung der Zelllagen in CA4b wieder breiter.

d) Stadium P8: Kerne deutlich größer und heller, Auflockerung der Chromatinstruktur, vereinzelt NISSL-Substanz im Zytoplasma; weitere Verringerung der Zelldichte in CA4b.

e) Stadium P 20: ausgereiftes histologisches Bild, Zelllagen sind durch die Längsausdehnung des Stratum pyramidale weiter verringert. NISSL-Substanz in allen Zellen erkennbar, deutliche Nukleoli; die Multipolarität der einzeln liegenden CA4b-Neurone tritt hervor, eine Unterteilung der Pyramidenschicht wie in CA1 ist nicht möglich.

E 15
E 16
E 17
a
b
c
E 19
d
E 18
e
A
f
E 21
P 1
P 15
g
h
P 10
i

Abbildung 3:

Zellübersichten aus der CA1-Region mit besonderer Berücksichtigung der embryonalen Stadien. GOLGI. Vergr. 190x. (basal jeweils unten).

a) Stadium E 15: bipolare Matrixzellen ("Spongioblasten") mit ventrikelnahen Zellkernen.

b) Stadium E 16: vermutlicher Neuroblast mit apikalen Dendritenverzweigungen, Varikositäten und Sprossungen.

c) Stadium E 17: "Spongioblasten" mit Verankerung der Fortsätze an der inneren und äußeren Membrana limitans; die Zellkerne sind deutlich ventrikelferner.

d) Stadium E 18: postmigratorische Neuroblasten mit beginnender Dendriten- und Axonausbildung.

e) Stadium E 19: Neuroblasten mit apikalen Hauptdendriten, Sprossungen von basalen und Seitendendriten, lang auswachsende Axone mit Kollateralsprossen (A).

f) Stadium E 21: Neuroblast mit pyramidenförmiger Konfiguration.

g) Stadium P 1: intermediärer Neuroblast.

h) Stadium P 10: jugendliches Neuron in typischer CA1-Pyramidengestalt mit Varikositäten und Wachstumskolben.

i) Stadium P 15: Neurone in fast ausgereifter Form, nebeneinanderliegend Pyramiden mit einfachem und geteiltem apikalen Hauptdendriten.

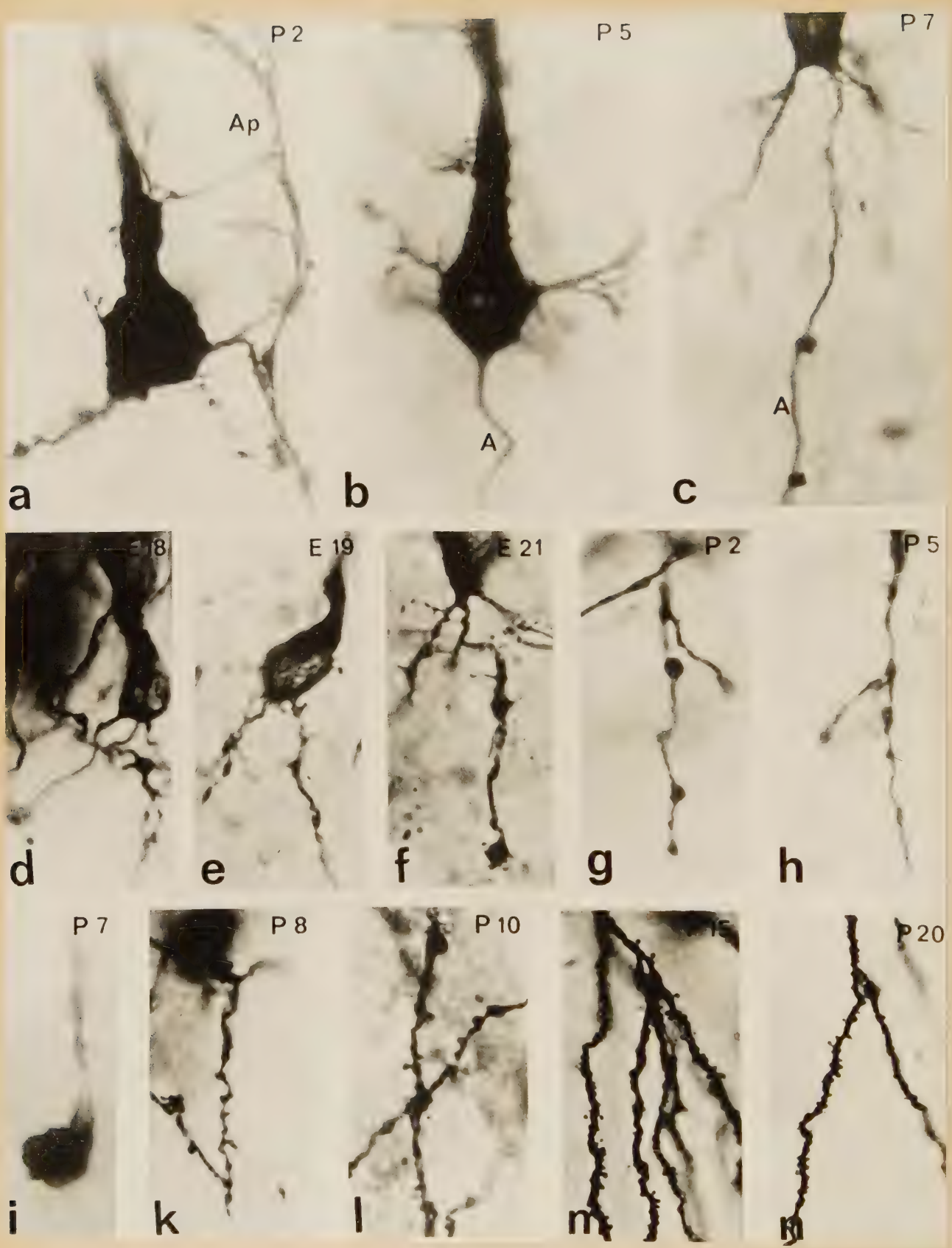

P 2
Ap
P 5
P 7
A
A
a
b
c
E 18
E 19
E 21
P 2
P 5
d
e
f
g
h
P 7
P 8
P 10
P 20
i
k
l
m
n

Abbildung 4:

Entwicklung der basalen Dendriten von Pyramidenneuronen (CA1). GOLGI. Vergr. 960x bzw. 2400x (i).

a) Stadium P 2: Pyramidenförmiges Perikaryon mit wachsenden basalen Dendriten in der Nähe eines sich bildenden Axonplexus (Ap)

b) Stadium P 5: Perikaryon mit abgehendem Axon (A)

c) Stadium P 7: Axon (A) mit Varikositäten im Vergleich zu basalen Dendriten

d) Stadium E 18: dünne basale Dendriten und wachsende Axone

e) Stadium E 19: basale Dendriten mit leichten Anschwellungen und Sprossungen

f) Stadium E 21: basale Dendriten mit stark ausgeprägten
g) Stadium P 2: Wachstumsmerkmalen
h) Stadium P 5:

i) Stadium P 7: Wachstumskolben am basalen Dendriten

k) Stadium P 8,
l) Stadium P 10, basale Dendriten mit Rückgang der Wachs-
m) Stadium P 15, tumszeichen und Erhöhung der Spineanzahl
n) Stadium P 20:

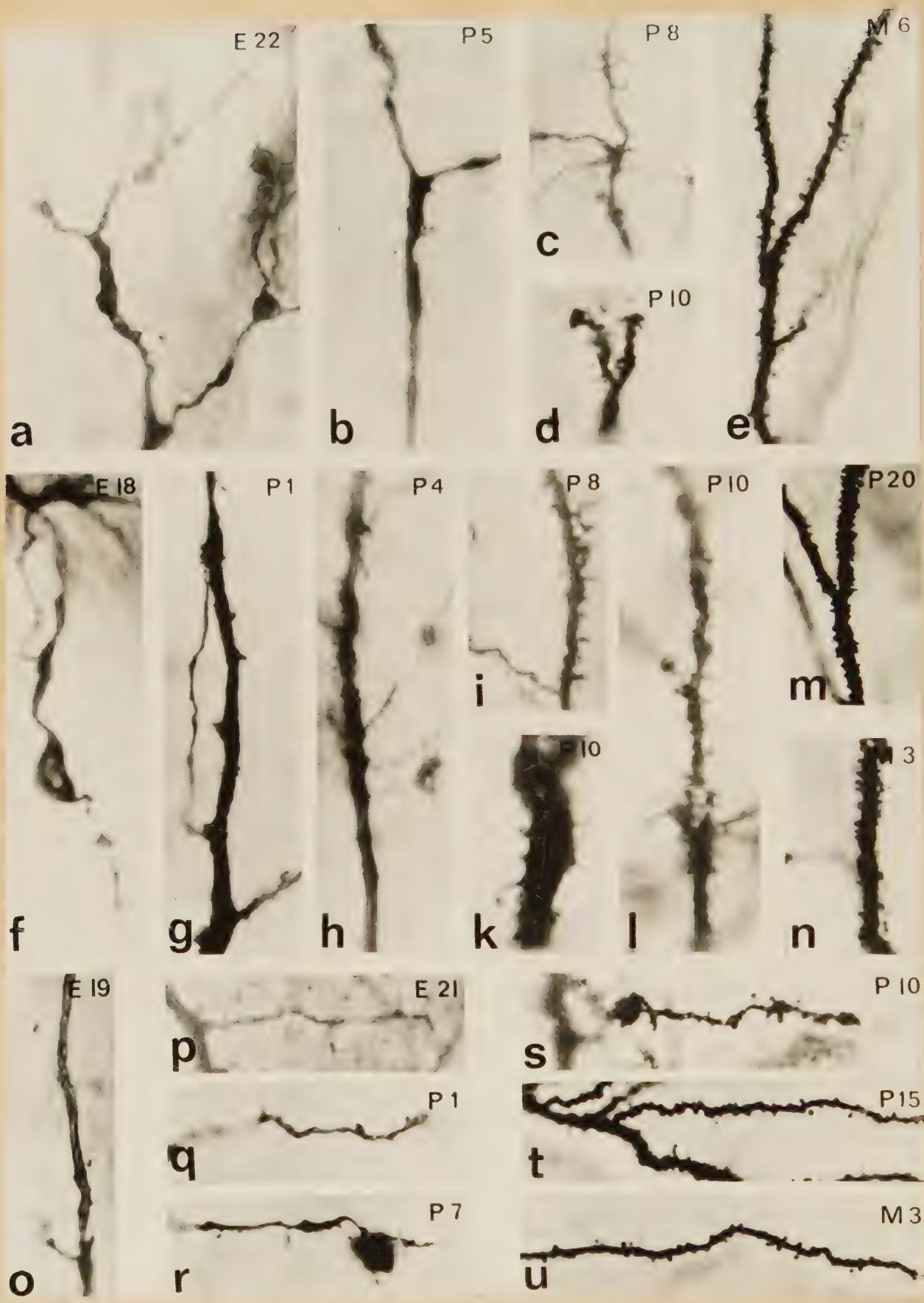

E 22
a
P5
b
P 8
c
P 10
d
M 6
e
E 18
f
P1
g
P4
h
P 8
i
P 10
k
P20
m
l
3
n
E 19
o
E 21
p
P1
q
P 7
r
P 10
s
P15
t
M 3
u

Abbildung 5:

Entwicklung der apikalen Hauptdendriten und Endaufzweigungen sowie der Seitendendriten von Pyramidenneuronen (CA1). GOLGI. Vergr. 960x bzw. 2400x (k)

a) Stadium E 22: apikale Dendritenverzweigungen mit deutlichen Wachstumsmerkmalen

b) Stadium P 5: apikaler Hauptdendrit mit Kaliberschwankungen und einzelnen Spines

c) Stadium P 6,
d) Stadium P 10: apikale Dendritenzweige mit Varikositäten und Spines

e) Stadium M 6: ausgereifter apikaler Dendritenzweig mit vollem Spinebesatz

f) Stadium E 18: Neuroblast mit apikalem Hauptdendriten und Axonabgang

g) Stadium P 1: apikaler Hauptdendrit mit sprossenden Seitendendriten

h) Stadium P 4: apikaler Hauptdendrit mit deutlicher Unterscheidung eines spinelosen und eines spinetragenden Teiles

i) Stadium P 8,
k) Stadium P 10,
l) Stadium P 10: apikale Hauptdendriten mit Spines

m) Stadium P 20,
n) Stadium M 3: Teile des apikalen Hauptdendriten von ausgereiften Neuronen, Spinedichte ist höher als unter e)

o) Stadium P 19: wachsender Seitendendrit mit Wachstumskolben, abgehend vom apikalen Hauptdendriten

p) Stadium P 21: apikaler Seitendendrit mit Sprossungen

q) Stadium P 4: Seitendendrit mit Sprossungen und Wachstumskolben

r) Stadium P 7: Seitendendrit mit Anschwellungen und Spines

s) Stadium P 10: Seitendendrit mit Varikositäten, Wachstumskolben und Spines

t) Stadium P 15: Seitendendrit einer reifen Pyramidenzelle mit vollem Spinebesatz

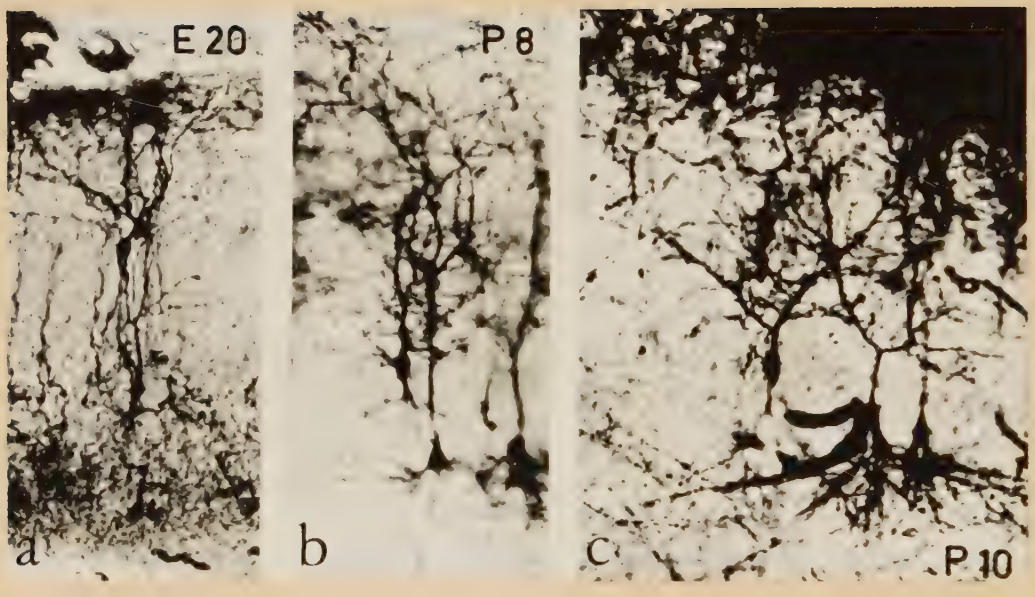
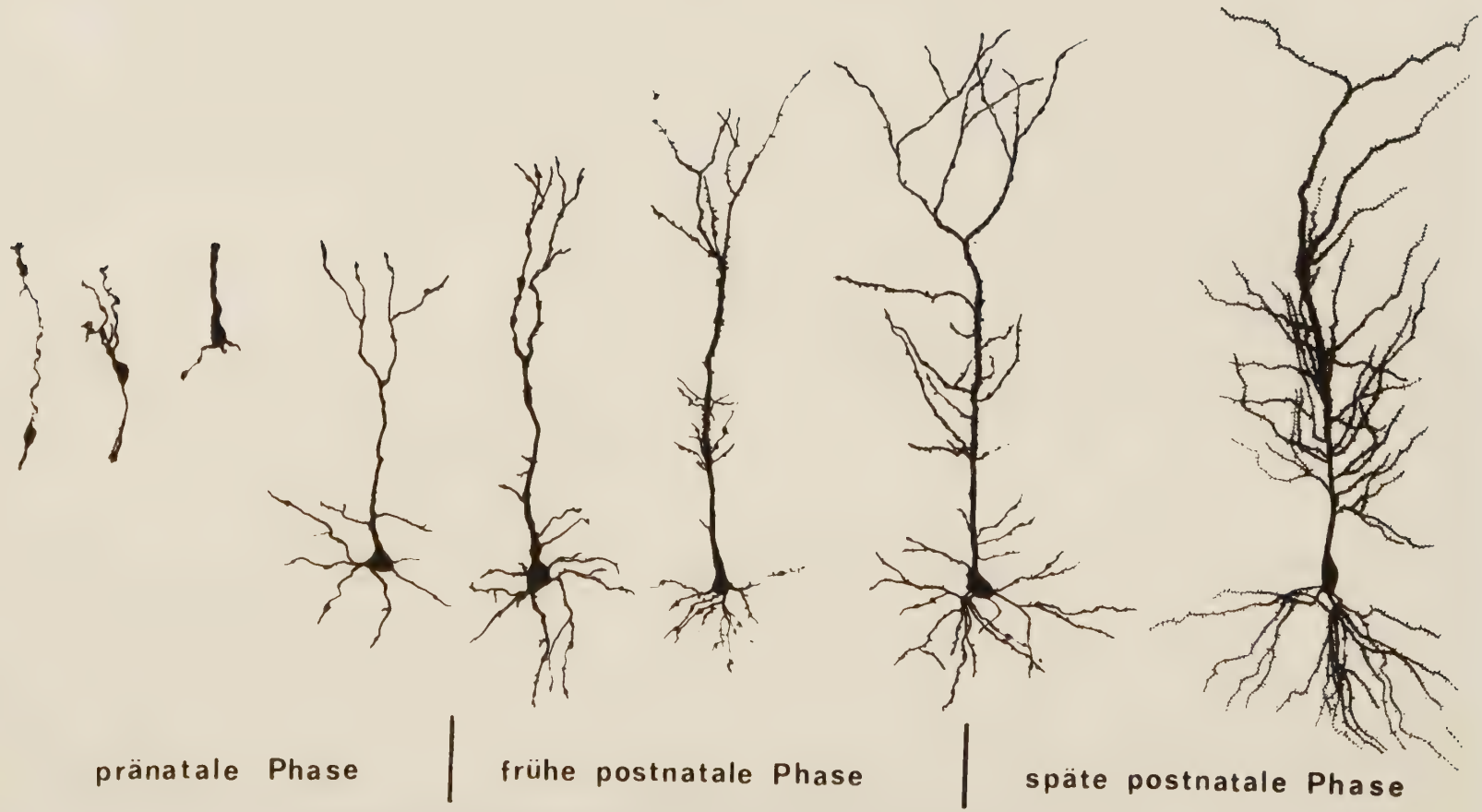

E 20
a
P 8
b
c
P 10

Abbildung 6:
Beispiele für Pyramidenneurone der CA1-Region, deren Perikarygen in unterschiedlicher Höhe im Stratum pyramidale liegt. In der apikalen Schicht haben die Perikarya der Pyramiden eine langgezogene Form, wodurch alle Basaldendriten häufig aus einem Dendritenschaft zu entspringen scheinen. Die größere Anzahl der CA1-Pyramidenneurone befindet sich in der tiefen Schicht des Stratum pyramidale und weist die typische Somaform mit basaler Abplattung auf, von der mehrere Basaldendriten erster Ordnung abgehen. GOLGI. Vergr. 150x



Entwicklungsstadien von Pyramidenneuronen (CA1)

Abbildung 7:
Entwicklungsreihe von Pyramidenneuronen (CA1) nach GOLGI-Imprägnationen gezeichnet, mit Einteilung der Entwicklungsphasen. Vergr. 180x

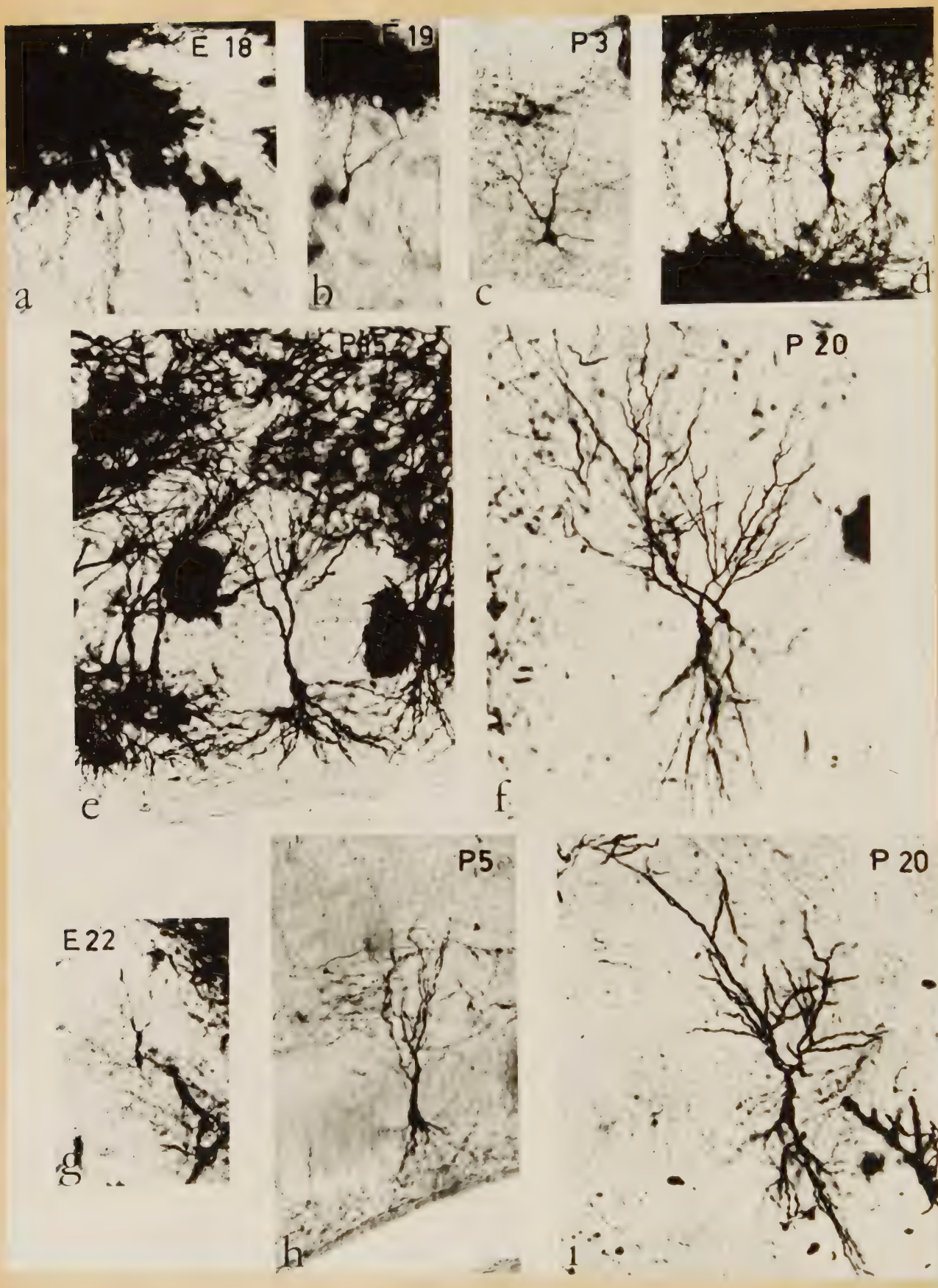

E 18
E 19
P3
a
b
c
d
P 5
P 20
e
f
E22
P5
P 20
g
h
i

Abbildung 8:

Übersichten von Pyramidenneuronen aus der CA3- (a bis f) und CA4a-Region (g bis i) (basal jeweils unten).

GOLGI. Vergr. 150x

a) Stadium E 18: postmigratorische Neuroblasten mit beginnender Differenzierung

b) Stadium E 19: Neuroblast mit typischer apikaler Dendritenverzweigung, erkennbaren basalen Dendriten und bereits lang ausgewachsenem Axon

c) Stadium P 3, d) Stadium P 5: intermediäre Neuroblasten in fortschreitender Differenzierung, starke Ausbildung des apikalen und basalen Dendritenbaumes. Moosfaserkontakte

e) Stadium P 15, f) Stadium P 20: ausgereiftes Bild von CA3-Pyramidenzellen mit langem, stark verzweigtem apikalen Büschel

g) Stadium E 22: Neuroblast aus der CA4a-Region im Differenzierungsprozeß

h) Stadium P 5: intermediärer Neuroblast mit bereits ausgeprägter Dendritenstruktur, überkreuzt von Moosfasern

i) Stadium P 20: Bild einer ausgereiften CA4a-Pyramidenzelle mit relativ kurzem, asymmetrischen apikalen Büschel; Moosfasern suprapyramidal deutlich zu erkennen, infrapyramidal nur angedeutet

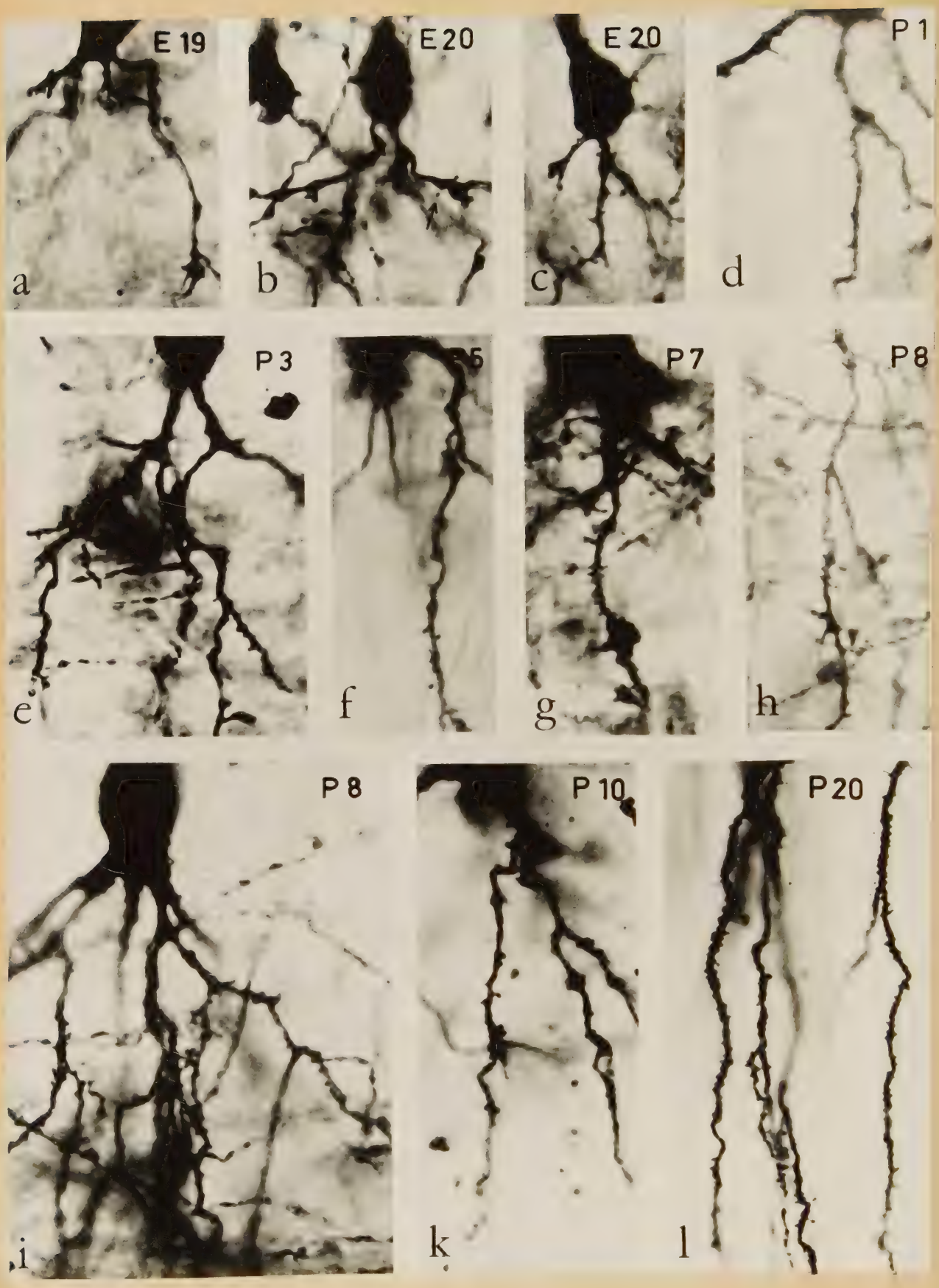

E 19
a
E 20
b
E 20
c
P 1
d
P 3
e
5
f
P 7
g
P 8
h
P 8
i
P 10
k
P 20
l

Abbildung 9:

Entwicklung der basalen Dendriten von Pyramidenneuronen (CA3). GOLGI. Vergr. 960x

a) Stadium E 19: wachsende Basaldendriten mit Wachstumskolben und Sprossungen

b) Stadium E 20,
c) Stadium E 20: basale Dendriten mit zahlreichen Varikositäten und einzelnen spineähnlichen Bildungen (Pfeil)

d) Stadium P 1: Dendriten mit Varikosität speziell an Verzweigungspunkt und Sprossungen

e) Stadium P 3,
f) Stadium P 5,
g) Stadium P 7: Dendriten mit ausgeprägten Wachstumsmerkmalen, Zunahme des Verzweigungsgrades und Auftreten einzelner echter Spines

h) Stadium P 8,
i) Stadium P 8,
k) Stadium P 10: Basaldendriten jugendlicher Neurone mit leicht erhöhter Spinezahl und Rückbildung der Wachstumsmerkmale

l) Stadium P 20: ausgereifte Dendritenstruktur mit zahlreichen Spines in verschiedener Form

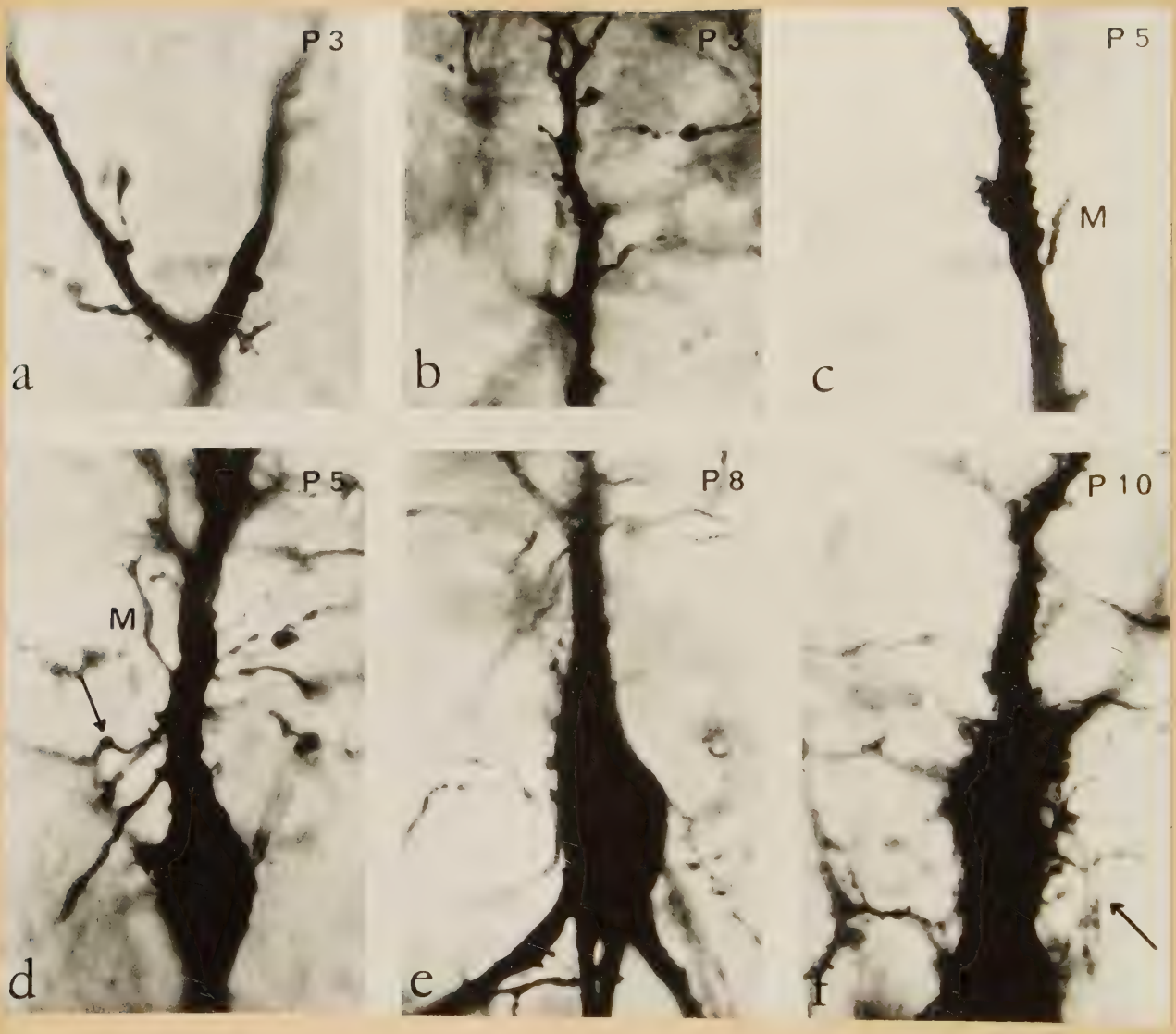

P 3
a
P 3
b
P 5
M
c
P 5
M
d
P 8
e
P 10
f

Abbildung 10:

Darstellung apikaler Dendritenschäfte von CA3-Pyramidenneuronen mit Mikrodendriten (M) und Moosfasern (Pfeil), Vergr. 540x

a) Stadium I: Gabelung des apikalen Dendritenschaftes eines intermediären Neuroblasten mit dronalen Kontakten, ohne Spines

b) Stadium II: apikaler Dendrit mit Varikositäten und Sprossungen

c) Stadium III: apikaler Dendritenstamm mit Mikrodendrit (M) und Spines; oberhalb des Mikrodendriten "excrescences", ebenfalls für Moosfaserkontakte

d) Stadium IV: Perikaryon und apikaler Dendritenschaft mit größerer Anzahl von Mikrodendriten (M) und Moosfasern (Pfeil) sowie direkten Moosfaserkontakten auch am Perikaryon

e) Stadium V: jugendliches Neuron mit apikalen und basalen Dendritenabgängen; axosomatische Kontakte vom "en passage"-Typ

f) Stadium VI: apikaler Dendritenstamm, der durch intensive Imprägnation dicht liegender Moosfaserterminale stark verbreitert erscheint; große Anzahl von Moosfasern (Pfeil)

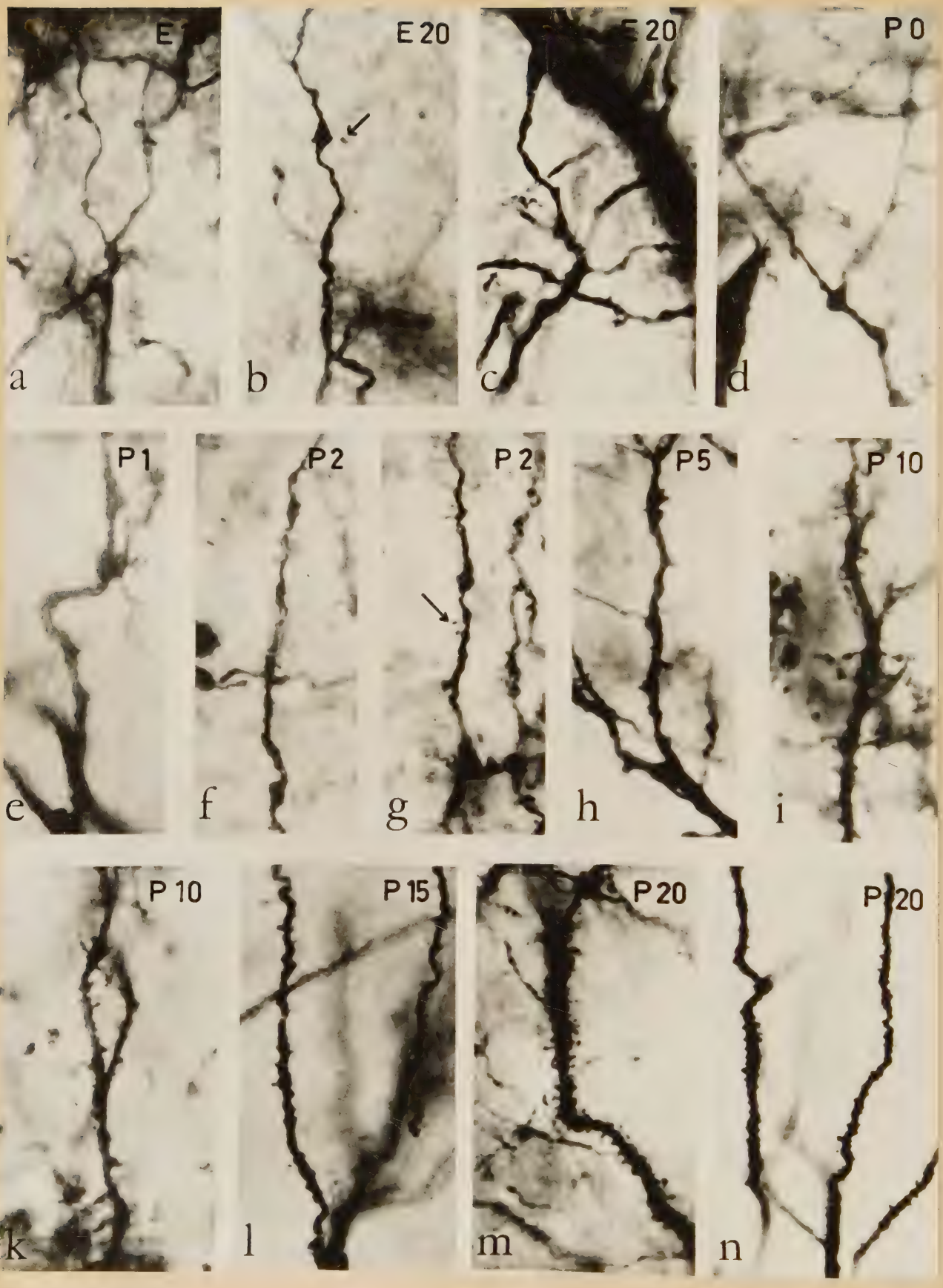

E
E 20
E 20
P 0
a
b
c
d
P 1
P 2
P 2
P 5
P 10
e
f
g
h
i
P 10
P 15
P 20
P 20
k
l
m
n

Abbildung 11:

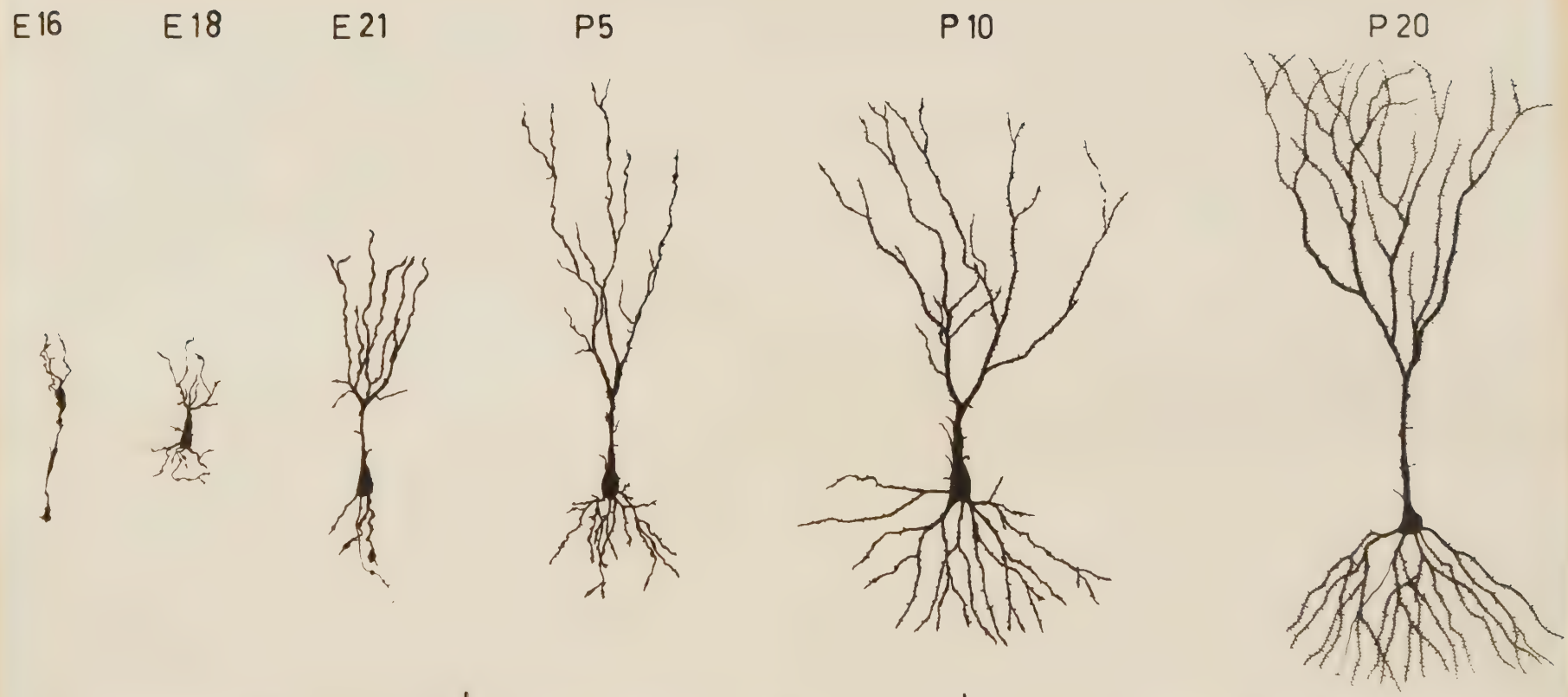
Entwicklung der apikalen Dendriten von Pyramidenneuronen (CA3). GOLGI. Vergr. 960x

a) Stadium E 19,
b) Stadium E 20, wachsende apikale Dendriten mit ausge-
c) Stadium E 20, prägten Wachstumsmerkmalen und spine-
d) Stadium P 0, ähnlichen Bildungen (Pfeil)
e) Stadium P 1:

f) Stadium P 2, apikale Dendriten mit Varikositäten und
g) Stadium P 2, vereinzelten Spines (Pfeil)
h) Stadium P 5:

i) Stadium P 10, apikale Dendriten von jugendlichen Neuro-
k) Stadium P 10: nen mit weniger ausgeprägten Wachstums-
merkmalen und leicht erhöhter Spineanzahl

l) Stadium P 15, ausgereiftes Bild apikaler Dendriten mit
m) Stadium P 20, vollem Spinebesatz, wobei Unterschiede in
n) Stadium P 20: der Spinedichte in Abhängigkeit vom Ab-
stand zum Perikaryon deutlich werden
(Vergleich m zu n)



Entwicklungsstadien von Pyramidenneuronen (CA 3)

Abbildung 12:
Entwicklungsreihe von Pyramidenneuronen (CA3) nach
Golgi-Impregnationen gezeichnet, mit Einteilung der
Entwicklungsphasen. Vergr. 180x

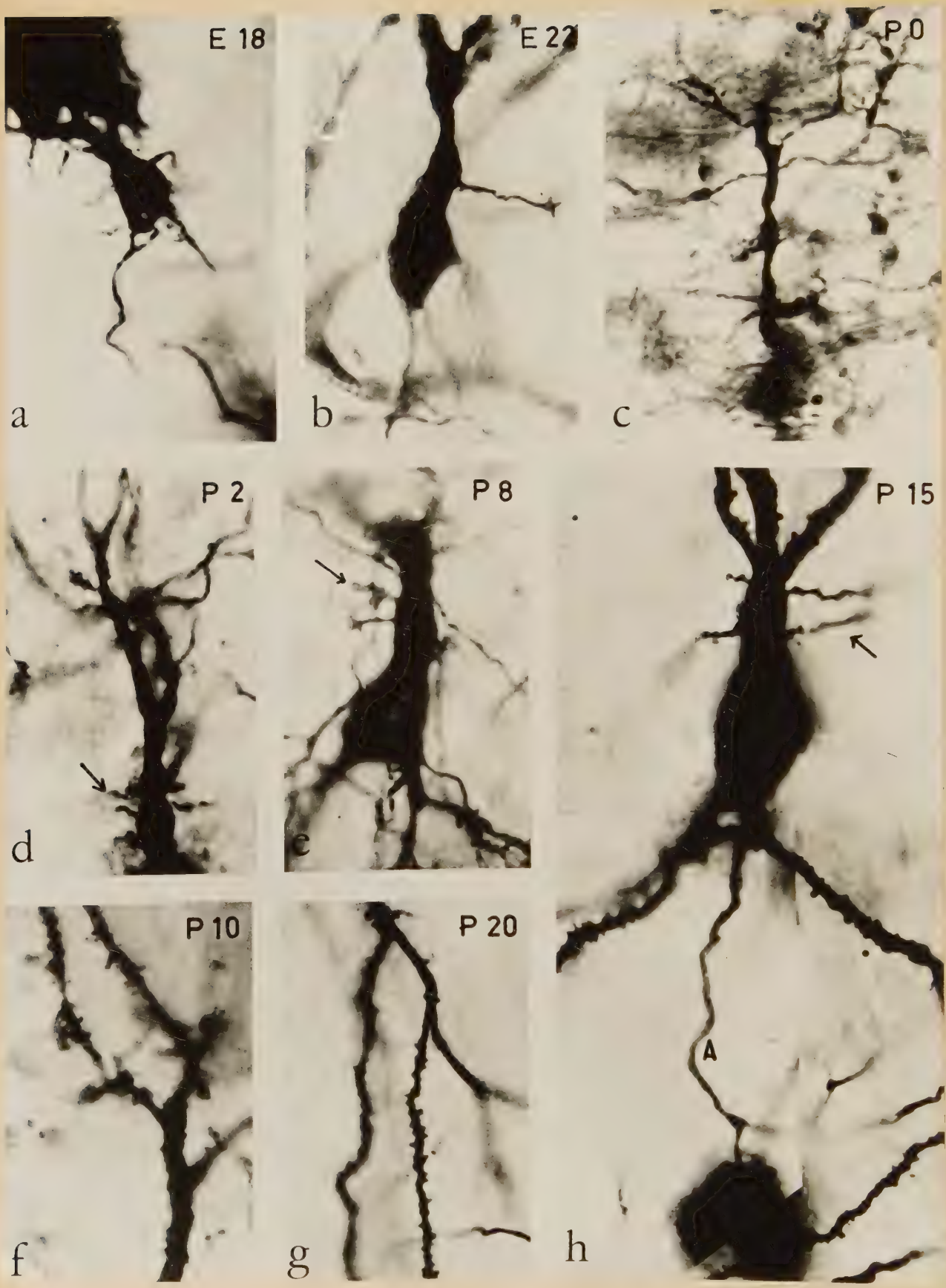

E 18
a
E 22
b
P 0
c
P 2
d
P 8
e
P 15
A
h
P 10
f
P 20
g

Abbildung 13:

Entwicklung von Dendritenabschnitten der CA4-Pyramidenneurone. GOLGI. Vergr. 960x

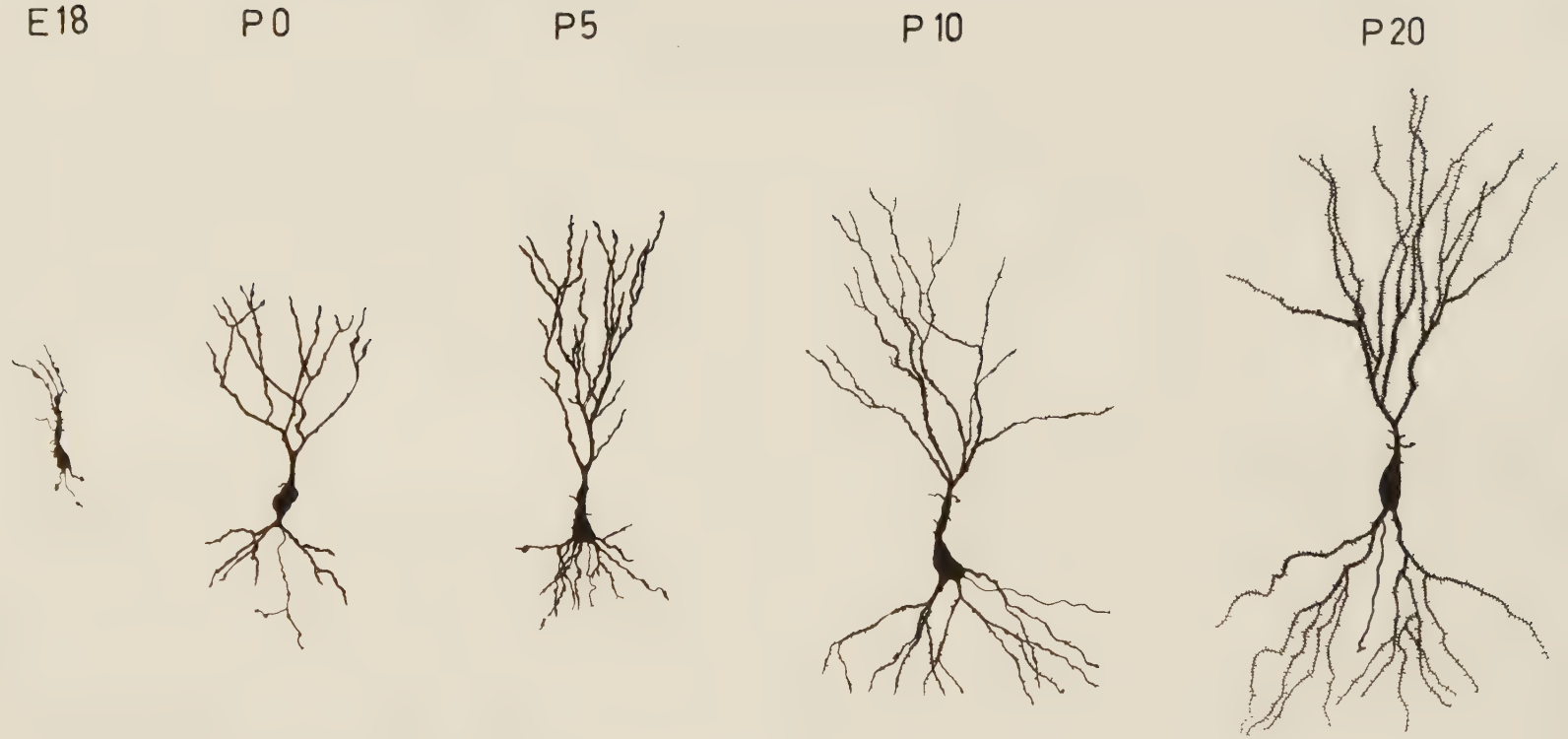
a) Stadium E 18, Neuroblasten der vermuteten CA4a-Region
b) Stadium E 22: mit beginnender Differenzierung

c) Stadium P 0, wachsende apikale Dendriten mit kreuzenden Moosfasern und Mikrodendriten
d) Stadium P 2, (Pfeil).
e) Stadium P 8:

f) Stadium P 10: Apikaldendriten mit Spines

g) Stadium P 20: ausgereifter Basaldendrit, der eine Zunahme der Spinedichte mit steigendem Abstand vom Perikaryon zeigt

h) Stadium P 15: subjektiv nahezu ausgereiftes Bild des zentralen Teiles eines CA4a-Pyramidenneurons mit Mikrodendriten (Pfeil), Axon (A) und Spines.



Entwicklungsstadien von Pyramidenneuronen (CA4a)

Abbildung 14:
Entwicklungsreihe von Pyramidenneuronen (CA4a) nach GOLGI-Imprägnationen gezeichnet, mit Einteilung der Entwicklungsphasen. Vergr. 180x

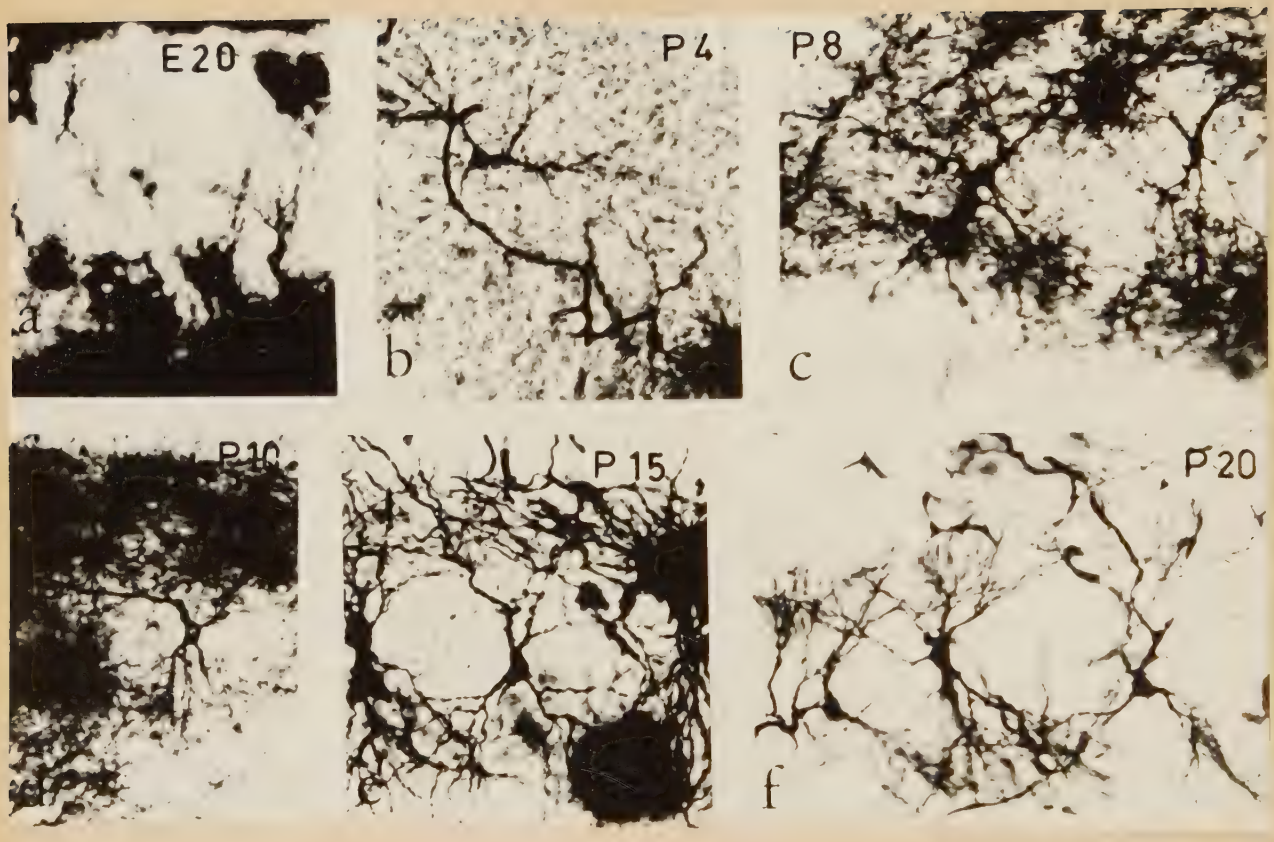

E20
a
P4
b
P8
c
P10
P15
P20
f

Abbildung 15:

Übersichten von multipolaren Neuronen aus der CA4b-Region.

GOLGI. Vergr. 450x

a) Stadium E 20: Neuroblast aus der CA4b-Region in noch bipolarer Orientierung

b) Stadium P 4: intermediäre Neuroblasten in multipolarer Form (links) und in Gestalt einer CA4a-Pyramide (rechts)

c) Stadium P 8, d) Stadium P 10: jugendliche multipolare Neurone mit stark ausgedehntem Dendritenfeld

e) Stadium P 15, f) Stadium P 20: subjektiv ausgereift erscheinende multipolare Neurone in typischer Form und in verschiedener Größe je nach Lage im Hilus der Fascia dentata (f)

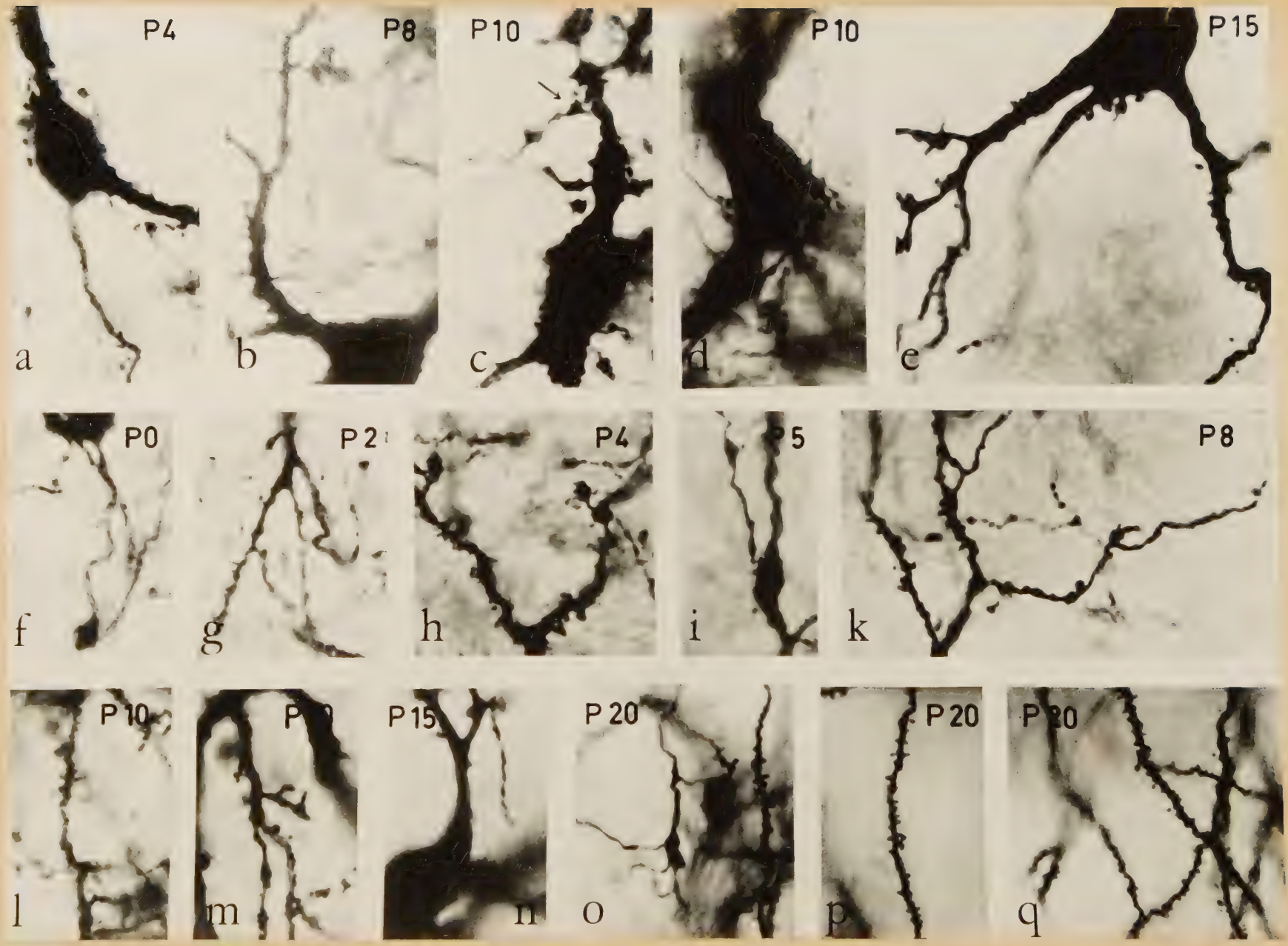

P4
P8
P10
P10
P15
a
b
c
d
e
P0
P2
P4
P5
P8
f
g
h
i
k
P10
P15
P20
P20
P20
l
m
n
o
p
q

Abbildung 16:

Entwicklung von Dendritenabschnitten der multipolaren efferenten CA4b-Neurone. GOLGI. Vergr. 960x

a) Stadium P 4: Perikaryon eines intermediären Neuroblasten mit axosomatischen und axodendritischen Kontakten

b) Stadium P 8, c) Stadium P 10: apikale Dendriten jugendlicher Neurone noch mit starken Kaliberschwankungen sowie Spines und Moosfaserkontakten (Pfeil)

d) Stadium P 10: Perikaryon eines multipolaren Neurons mit verschiedenartigen axosomatischen Kontakten

e) Stadium P 15: basaler Bereich eines noch nicht voll ausgereiften multipolaren Neurons mit "excrescences" und einzelnen Spines

f) Stadium P 0: basaler Dendrit mit Wachstumskolben

g) Stadium P 2, h) Stadium P 4: bereits stark verzweigte apikale (g) und basale (h) Dendriten mit Wachstumsmerkmalen und echten Spines

i) Stadium P 5: axonaler Kontakt an einer Varikosität

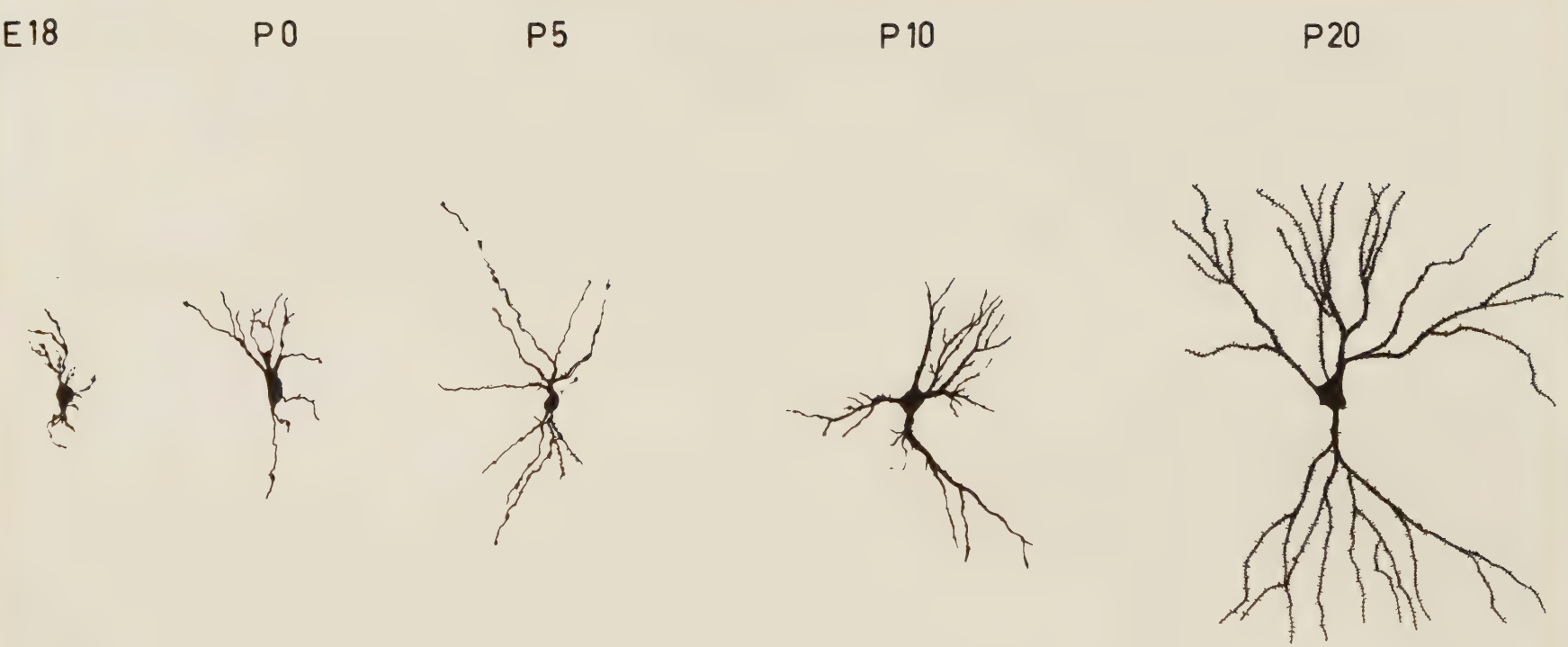
k) Stadium P 8: apikale Dendriten mit Wachstumszeichen, hier ausgesprochen geringer Spinebesatz

l) Stadium P 10, m) Stadium P 10: apikale (l) und basale (m) Dendriten noch wachsender jugendlicher Neurone mit einzelnen Spines

n) Stadium P 15: spinefreie Initialzone eines apikalen Dendritenstammes

o) Stadium P 20: apikaler spinetragender Dendrit neben einem verzweigten Axon

p) Stadium P 20, q) Stadium P 20: ausgereift erscheinende, kurze und lange Spines tragende apikale (p) und basale (q) Dendriten multipolarer Neurone



Entwicklungsstadien von multipolaren Neuronen (CA 4b)

Abbildung 17:
Entwicklungsreihe von multipolaren Neuronen (CA4b) nach GOLGI-Imprägnationen gezeichnet, mit Einteilung der Entwicklungsphasen. Vergr. 180x

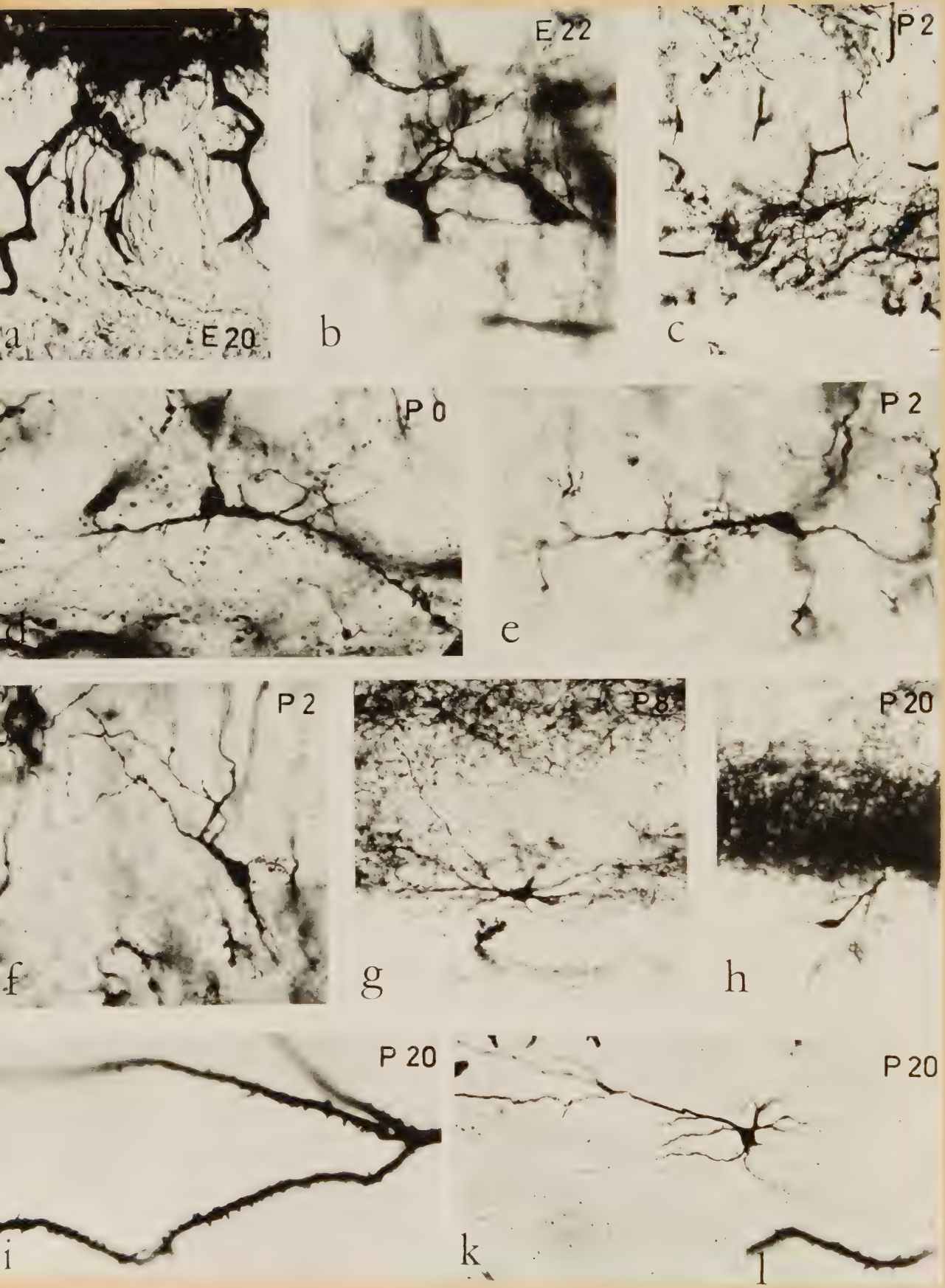

a
E 20
b
E 22
c
P 2
d
P 0
e
P 2
f
P 2
g
P 8
h
P 20
i
P 20
k
l
P 20

Abbildung 18:

Beispiele zur Entwicklung verschiedener kurzaxoniger Neurone aus dem Stratum oriens der CA1-Region. GOLGI

a) Stadium E 20: Neuroblast einer Horizontalzelle. Vergr. 150x

b) Stadium E 22: Neuroblast einer Sternzelle mit schlanken, bereits verzweigten Dendriten. Vergr. 380x

c) Stadium P 2: junge Sternzelle, mit vielen kurzen Dendriten und Wachstumskolben. Vergr. 150x

d) Stadium P 0, e) Stadium P 2: wachsende langgestreckte Horizontalzellen mit kurzen Dendritensprossungen und Varikositäten. Vergr. 380x

f) Stadium P 2: intermediärer Neuroblast einer Sternzelle mit großem Dendritenfeld und deutlichen Wachstumszeichen. Vergr. 380x

g) Stadium P 8: jugendliche Horizontalzelle mit weitem Dendritenfeld, aufsteigendem Dendriten bis ins Stratum radiatum und einigen Spines. Vergr. 150x

h) Stadium P 20: kleine Sternzelle ohne Spines, deren Dendriten zum Teil das Stratum pyramidale erreichen. Vergr. 150x

i) Stadium P 20, k) Stadium P 20, l) Stadium P 20: langgestreckte, ausgereifte Horizontalzelle mit geringem Verzweigungsgrad, aber deutlich ausgebildetem Spinebesatz (lange und kurze, zum Teil gekrümmte Spines ohne distales Köpfchen). Vergr. 150x (k) und 960x (i, l als Ausschnitte von k)

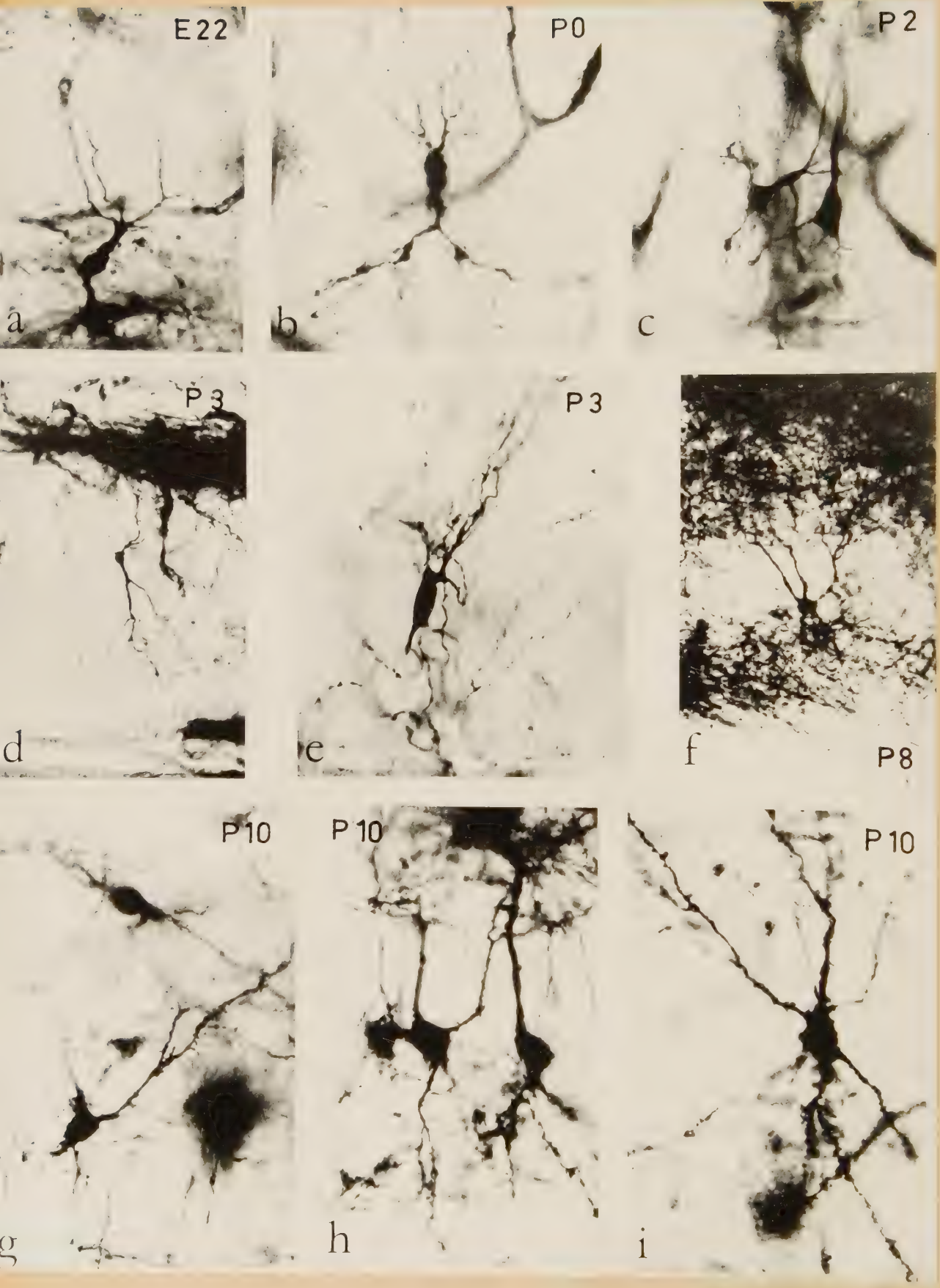

E22
a
P0
b
P2
c
P3
d
P3
e
f
P8
P10
g
P10
h
P10
i

Abbildung 19:

Beispiele zur Entwicklung verschiedener kurzaxoniger Neurone im Stratum pyramidale der CA_1-Region. GOLGI.

a) Stadium E 22: Neuroblast einer Sternzelle mit wenigen, kurzen und glatten Dendriten. Vergr. 380x

b) Stadium P 0: wachsende große Sternzelle mit Varikositäten. Vergr. 380x

c) Stadium P 2: Neuroblasten einer kleinen Sternzelle und einer CA_1-Pyramide mit Wachstumszeichen. Vergr. 380x

d) Stadium P 3: intermediärer Neuroblast in Form einer invertierten Pyramide (das Axon, nach links abgehend, ist nur eine kurze Strecke zu verfolgen). Vergr. 150x

e) Stadium P 3: Neuroblast einer Sternzelle mit Axonverzweigungen im Stratum pyramidale im Sinne einer pyramidalen Korbzelle. Vergr. 380x

f) Stadium P 8: jugendliche große Sternzelle mit weitem Dendritenfeld. Vergr. 150x

g) Stadium P 10,
h) Stadium P 10,
i) Stadium P 10: verschiedene jugendliche Sternzellen mit großem Dendritenfeld, noch vorhandenen Wachstumscharakteristika und einzelnen Spines. Vergr. 380x

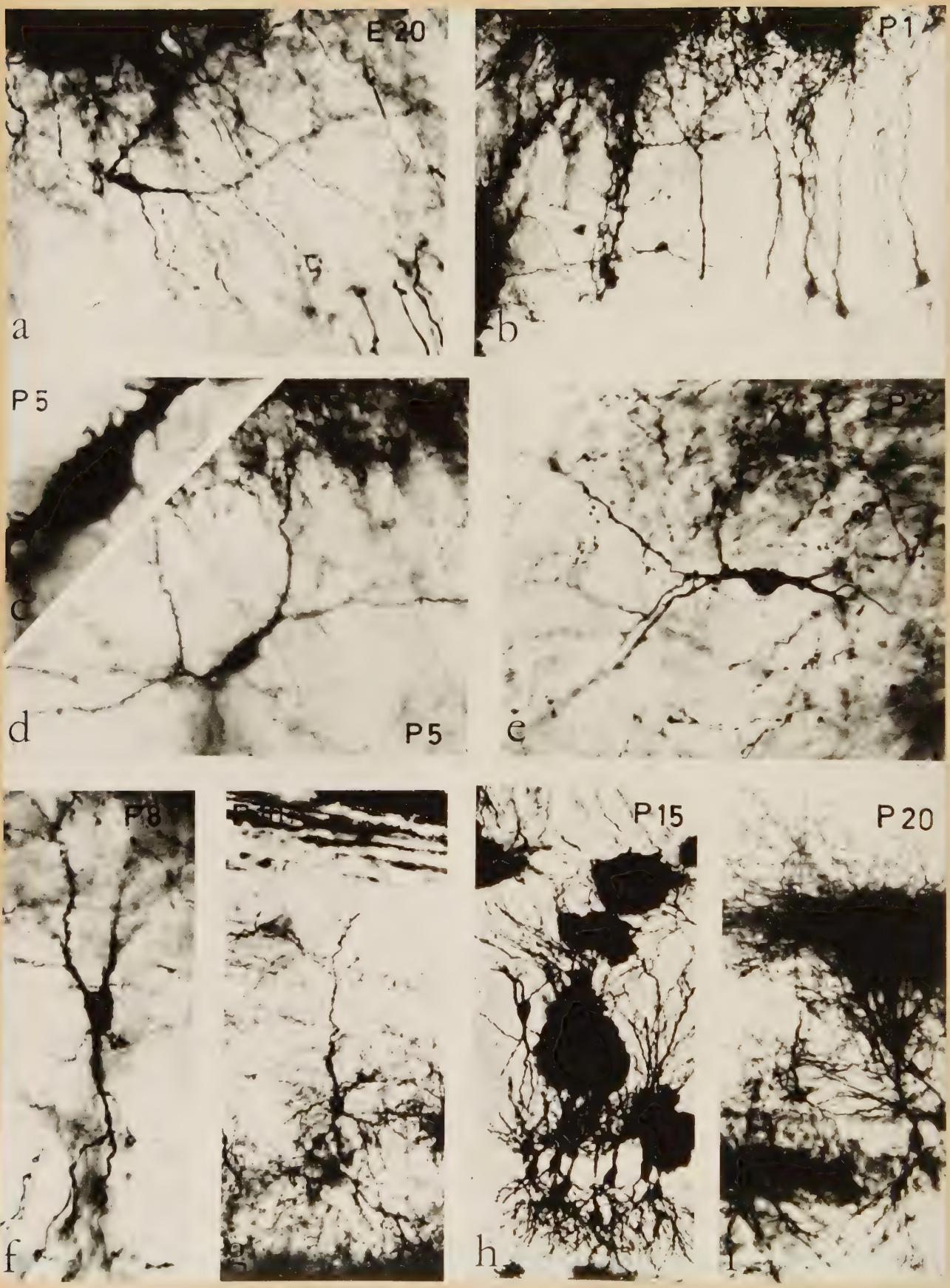

E 20
a
P 1
b
P 5
c
d
P 5
e
P 8
f
P 10
g
P 15
h
P 20
i

Abbildung 20:

Beispiele zur Entwicklung verschiedener kurzaxoniger Neurone aus den Strata radiatum, lacunosum et moleculare der CA1-Region. GOLGI.

a) Stadium E 20: Neuroblast einer bereits lang ausgestreckten, gering verzweigten Horizontalzelle im Stratum moleculare. Vergr. 380x

b) Stadium P 1: junge horizontale Korbzelle mit ausgeprägter Axonverzweigung im Stratum radiatum und im Stratum pyramidale. Vergr. 150x

c) Stadium P 5; d) Stadium P 5: relativ reif erscheinende Sternzelle mit zahlreichen Spinestrukturen an Dendriten und Perikaryon und wenigen Wachstumsmerkmalen. Vergr. 960x (c) und 380x (d)

e) Stadium P 7: wachsende Horizontalzelle mit Varikositäten und geringem Spinebesatz. Vergr. 380x

f) Stadium P 8; g) Stadium P 10: jugendliche Sternzellen in vertikaler Ausrichtung mit Wachstumsmerkmalen und einzelnen Spines. Vergr. 380x (f) und 150x (g)

h) Stadium P 15: Neuron in Form einer invertierten Pyramide aber fast ohne Spines. Vergr. 150x

i) Stadium P 20: große Sternzelle mit Dendritenausbreitung vom Stratum oriens bis Stratum moleculare, wahrscheinlich eine Korbzelle darstellend. Vergr. 150x

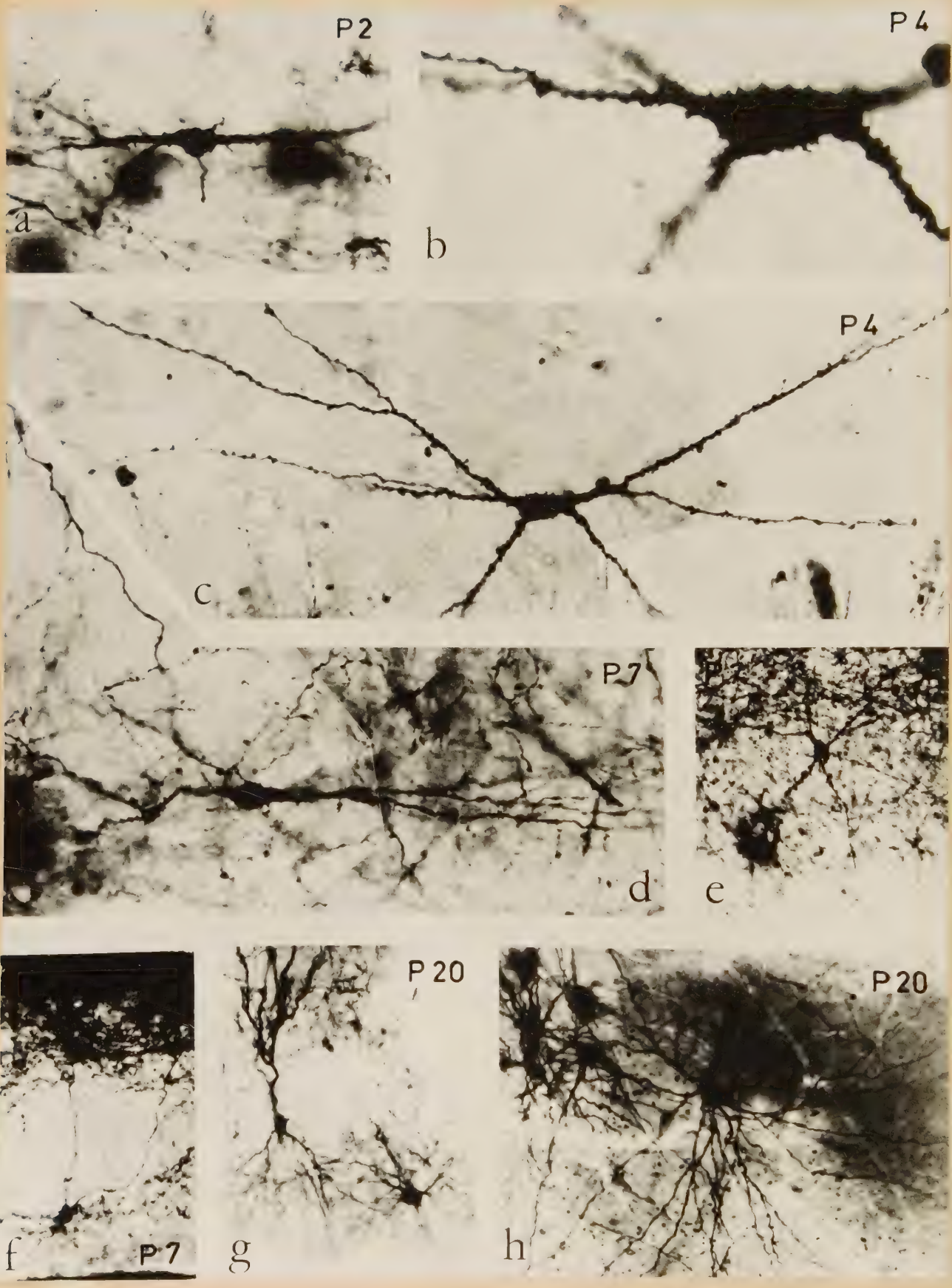

P2
a
P4
b
P4
c
P7
d
e
f
P7
P20
g
P20
h

Abbildung 21:

Beispiele zur Entwicklung verschiedener kurzaxoniger Neurone aus dem Stratum oriens der CA3-Region. GOLGI.

a) Stadium P 2: Neuroblast einer Horizontalzelle. Vergr. 380x

b) Stadium P 4, c) Stadium P 4: intermediärer Neuroblast einer betont horizontal ausgerichteten Sternzelle, die der Hippocampuskrümmung folgt, deren lange, wenig verzweigte Dendriten in großer Anzahl Spines neben Varikositäten tragen; auch am Perikaryon häufig die typischen langen, gekrümmten Spines; zahlreiche axonale Varikositäten. Vergr. 960x (b) und 380x (c)

d) Stadium P 7: langgestreckte Horizontalzelle mit Spines und aufsteigendem Axon (Korbzelle?) Vergr. 380x

e) Stadium P 7: wachsende Sternzelle mit allseitiger, wenig verzweigter Dendritenausbreitung. Vergr. 150x

f) Stadium P 7: junge Sternzelle mit aufsteigenden Dendriten. Vergr. 150x

g) Stadium P 20: gereifte kleine Sternzelle. Vergr. 150x

h) Stadium P 20: ausgereifte große Sternzelle mit relativ dichtem Dendritenfeld in Faserzüge der Fimbria hineinreichend. Vergr. 150x

E 22
a
P0
b
P 2
c
P 3
d
e
P 4
f
P4
g
h
P

Abbildung 22:

Beispiele der Entwicklung verschiedener kurzaxoniger Neurone aus dem Stratum pyramidale der CA3-Region. GOLGI.

a) Stadium E 22: Neuroblast einer Sternzelle. Vergr. 150x

b) Stadium P 0: wachsende Sternzelle mit kurzen glatten Dendriten. Vergr. 380x

c) Stadium P 2: intermediärer Neuroblast einer großen Sternzelle mit zahlreichen Varikositäten. Vergr. 150x

d) Stadium P 3, e) Stadium P 3: verschiedene Formen noch wachsender Sternzellen. Vergr. 380x

f) Stadium P 4: intermediärer Neuroblast, ähnlich einer invertierten Pyramide. Vergr. 150x

g) Stadium P 4, i) Stadium P 10: wachsende Sternzellen mit Ausdehnung der Dendriten vom Stratum oriens bis Stratum moleculare, vermutlich Korbzellen. Vergr. 380x (g), 150 x (i)

h) Stadium P 7: intermediären Neuroblast mit deutlichen Varikositäten bei mäßigem Spinebesatz, Axonabgang entlang Stratum pyramidale könnte für Korbzellfunktion sprechen. Vergr. 380x

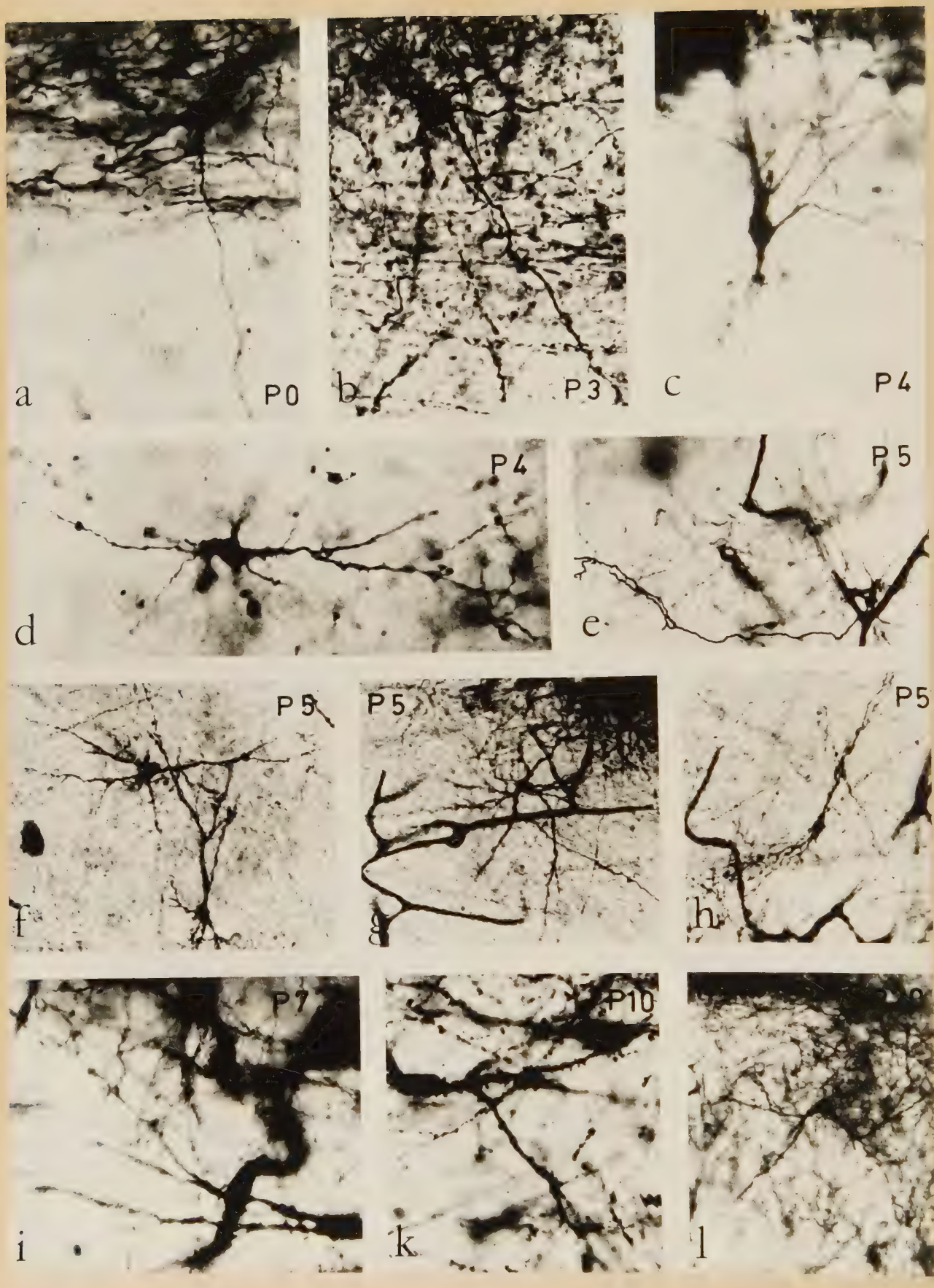

a
P0
b
P3
c
P4
d
P4
e
P5
f
P5
g
P5
h
P5
i
P7
k
P10
l

Abbildung 23:

Beispiele zur Entwicklung verschiedener kurzaxoniger Neurone der Strata radiatum, lacunosum et moleculare der CA3-Region. GOLGI.

a) Stadium P 0: Neuroblast einer Sternzelle, deren Axon das Stratum pyramidale durchquert. Vergr. 380x

b) Stadium P 3: intermediärer Neuroblast einer großen Sternzelle mit langen, wenig verzweigten Dendriten, einige Varikositäten. Vergr. 380x

c) Stadium P 4: wachsende Sternzelle in betont vertikaler Ausrichtung. Vergr. 380x

d) Stadium P 4: wachsende Horizontalzelle aus dem Bereich des Stratum lacunosum mit Varikositäten und einigen Spines. Vergr. 380x

e) Stadium P 5: intermediärer Neuroblast einer kleinen Sternzelle (Korbzelle) mit langem, am Stratum pyramidale entlanglaufenden Axon; zahlreiche auf- und absteigende Kollateralen. (Axonverlauf dem Original entsprechend überzeichnet). Vergr. 150x

f) Stadium P 5: bereits gut ausgebildete Horizontalzelle mit absteigendem Dendriten, Varikositäten und Spines neben dem Neuroblasten einer CA3-Pyramide. Vergr. 150x

g) Stadium P 5: intermediäre Neuroblasten einer großen Sternzelle mit Varikositäten ohne sichtbare Spines und einer kleinen Sternzelle (rechts oben). Vergr. 150x

h) Stadium P 5: schräg gelagerte, betont bipolar ausgerichtete Zelle mit relativ dichten Dendritenbüscheln im Stratum pyramidale und im Stratum radiatum-lacunosum. Vergr. 150x

i) Stadium P 7: wachsende Horizontalzelle mit deutlichem Spinebesatz. Vergr. 380x

k) Stadium P 10: jugendliche Horizontalzelle mit gering ausgeprägten Wachstumsmerkmalen, aber relativ hoher Spinedichte. Vergr. 380x

l) Stadium P 20: ausgereifte Sternzelle mit wenigen langen Dendriten, die weiterhin einige Varikositäten zeigen; einzelne Spines. Vergr. 150x

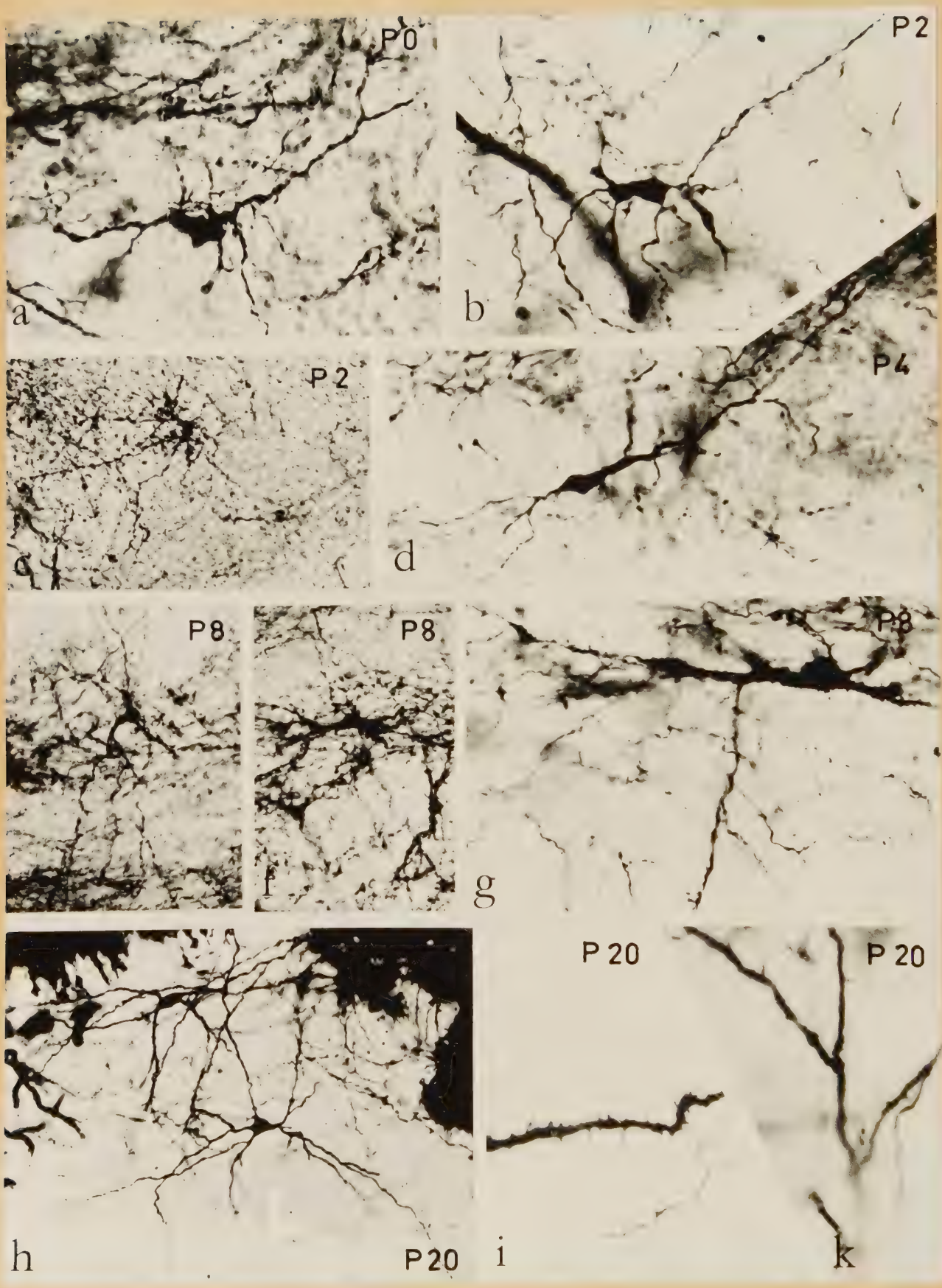

P0
a
P2
b
P2
c
P4
d
P8
e
P8
f
P8
g
h
P20
P 20
i
P 20
k

Abbildung 24:

Beispiele zur Entwicklung verschiedener kurzaxoniger Neurone aus dem CA4b-Gebiet. GOLGI.

a) Stadium P 0: horizontal ausgerichteter Neuroblast mit varikösen, spinelosen Dendriten. Vergr. 380x

b) Stadium P 2: wachsende Sternzelle mit langen, dünnen Dendriten. Vergr. 380x

c) Stadium P 2: intermediärer Neuroblast einer großen Sternzelle, deren Dendriten vom unteren bis zum oberen Blatt der Fascia dentata (nicht dargestellt) reichen. Vergr. 150x

d) Stadium P 4: langgestreckte Zelle mit glatten Dendriten, in der Schicht der multipolaren Neurone gelegen. Vergr. 380x

e) Stadium P 8: jugendliche Sternzelle, deren Dendriten mit Varikositäten, aber wenigen Spines bis in das Stratum moleculare der Fascia dentata reichen. Vergr. 150x

f) Stadium P 8, g) Stadium P 8: verschiedene horizontal verlaufende jugendliche Neurone mit Varikositäten und gutem Spinebesatz. Vergr. 150x (f) und 380x (g)

h) Stadium P 20, i) Stadium P 20, k) Stadium P 20: große spinearme (Ausschnitt: k) Sternzelle, deren Dendriten in beide Blätter der Fascia dentata eindringen und spinereiche (Ausschnitt: i) im Hilus der Fascia dentata verbleibende mehr horizontal orientierte Nervenzelle

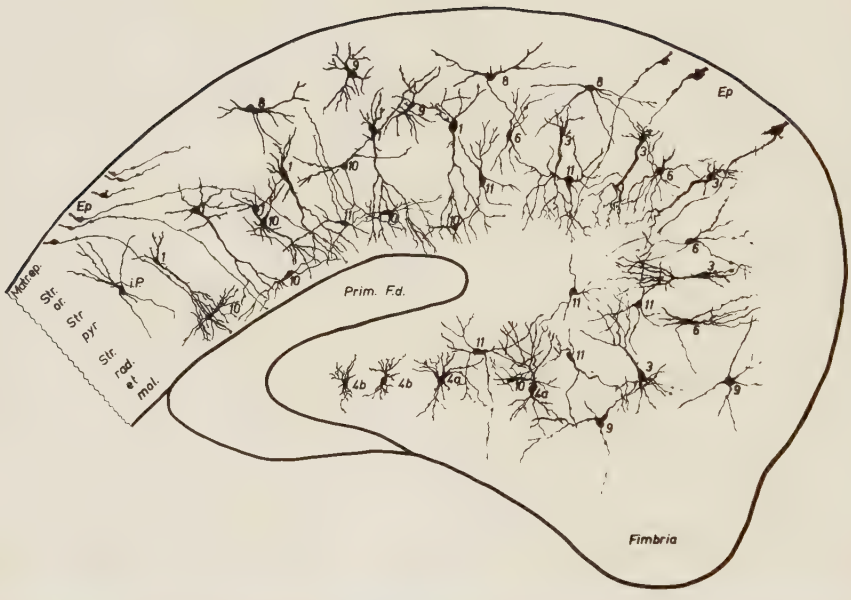

Ep
Ep
Mol.sup.
Str. or.
Str. pyr.
Str. rad. et mol.
i.P
Prim. Fd.
Fimbria

Abbildung 23:

Frontalschnitt durch den Hippocampus der Ratte im Stadium P 21 mit Darstellung ausgewählter Beispiele verschiedener Neuronentypen in ihrer Lage zueinander, nach Originalpräparaten in GOLGI-Technik gezeichnet und leicht schematisiert

Vergr. 60x

Abkürzungen:

1	Pyramidenzellen CA1-Region
3	Pyramidenzellen CA3-Region
4a	Pyramidenzellen CA4a-Region
4b	multipolare Neurone CA4b-Region
5	pyramidale Korbzellen im Stratum pyramidale
6	Sternzellen im Stratum pyramidale
7	Spindelzellen im Stratum pyramidale
8	Horizontalzellen im Stratum oriens
9	Sternzellen im Stratum oriens
10	Horizontalzellen der Strata radiatum, lacunosum und moleculare
..	Sternzellen der Strata radiatum, lacunosum und moleculare
i.P.	invertierte Pyramidenneurone
p.P.	primitive Pyramidenneurone
Ep	Ependymzellen
Alv.	Alveus
Matr.sp.	Matrixsaatzone
Str.or	Stratum oriens hippocampi
str.pyr.	Stratum pyramidale hippocampi
Str.rad.	Stratum radiatum hippocampi
Str.lac.	Stratum lacunosum hippocampi
Str.mol.	Stratum moleculare hippocampi
Str.gra.F.d.	Stratum granulosum fasciae dentatae
Str.mol.F.d.	Stratum moleculare fasciae dentatae
Prim.F.d.	primitive Anlage der Fascia dentata

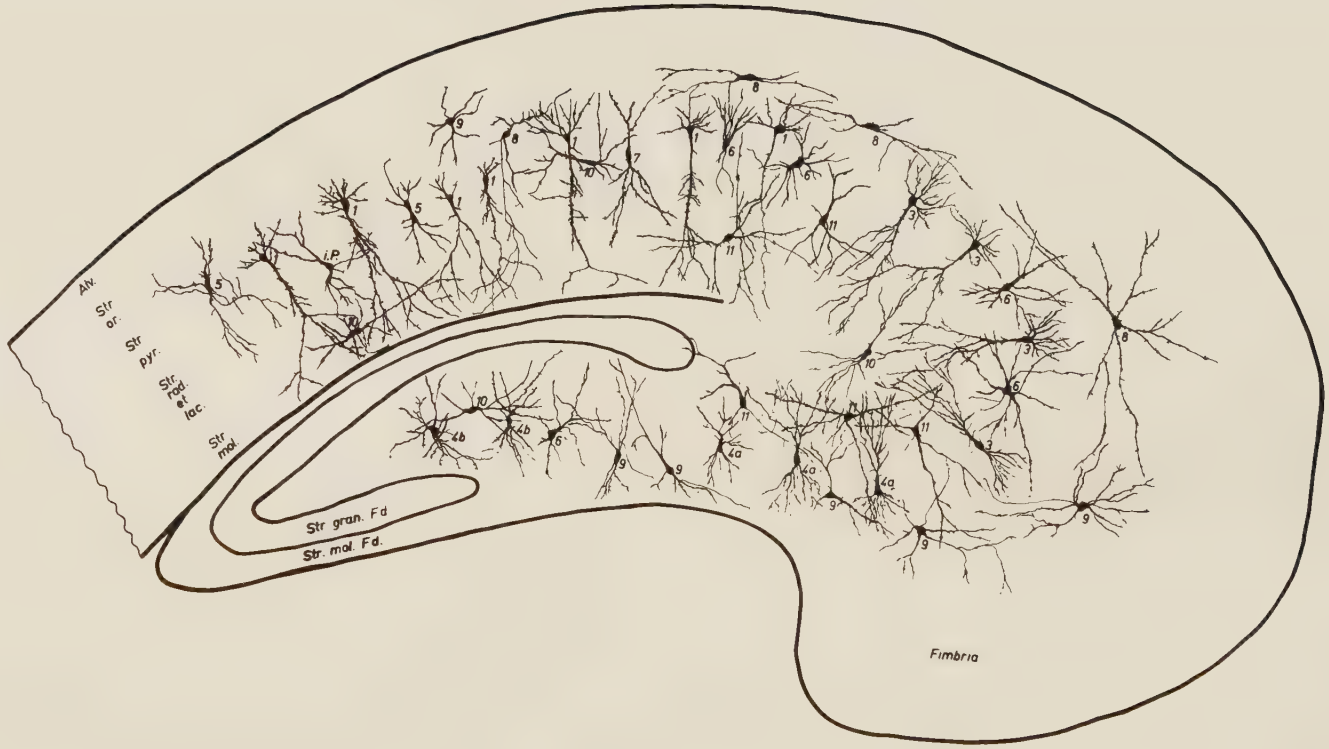

Alv.
Str or.
Str pyr.
Str. rad. et lac.
Str mol.
i.P.
Str gran. Fd
Str. mol. Fd.
Fimbria

Abbildung 26:
Frontalschnitt durch den Hippocampus der Ratte im Stadium P 5 mit Darstellung ausgewählter Beispiele verschiedener Neuronentypen in ihrer Lage zueinander, nach Originalpräparaten in GOLGI-Technik gezeichnet und leicht schematisiert.
Vergr. 60x
Abkürzungen:

1	Pyramidenzellen CA1-Region
3	Pyramidenzellen CA3-Region
4a	Pyramidenzellen CA4a-Region
4b	multipolare Neurone CA4b-Region
5	pyramidale Korbzellen im Stratum pyramidale
6	Sternzellen im Stratum pyramidale
7	Spindelzellen im Stratum pyramidale
8	Horizontalzellen im Stratum oriens
9	Sternzellen im Stratum oriens
10	Horizontalzellen der Strata radiatum, lacunosum und moleculare
11	Sternzellen der Strata radiatum, lacunosum und moleculare
i.P.	invertierte Pyramidenneurone
p.P.	primitive Pyramidenneurone
Ep	Ependymzellen
Alv.	Alveus
Matr.ep.	Matrixependym
Str.or.	Stratum oriens hippocampi
Str.pyr.	Stratum pyramidale hippocampi
Str.rad.	Stratum radiatum hippocampi
Str.lac.	Stratum lacunosum hippocampi
Str.mol.	Stratum moleculare hippocampi
Str.gran.F.d.	Stratum granulosum fasciae dentatae
Str.mol.F.d.	Stratum moleculare fasciae dentatae
Prim.F.d.	primitive Anlage der Fascia dentata

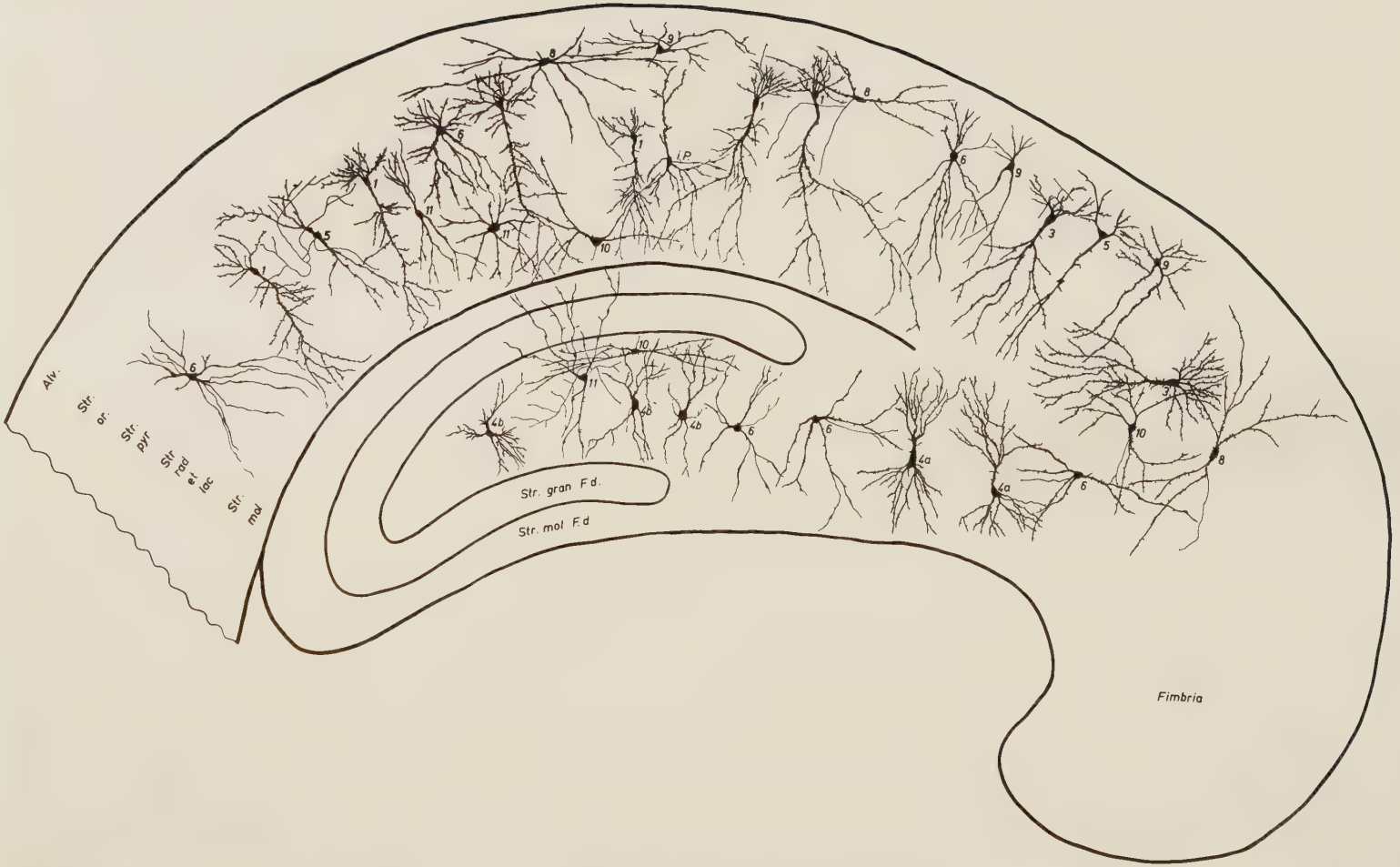

Alv.
Str. or.
Str. pyr
Str. rad. et lac
Str. mol
Str. gran F.d.
Str. mol F.d
I.P.
Fimbria

Abbildung 27:
Frontalschnitt durch den Hippocampus der Ratte im Stadium P 10 mit Darstellung ausgewählter Beispiele verschiedener Neuronentypen in ihrer Lage zueinander, nach Originalpräparaten in GOLGI-Technik gezeichnet und leicht schematisiert.
Vergr. 60x
Abkürzungen:

1	Pyramidenzellen CA1-Region
3	Pyramidenzellen CA3-Region
4a	Pyramidenzellen CA4a-Region
4b	multipolare Neurone CA4b-Region
5	pyramidale Korbzellen im Stratum pyramidale
6	Sternzellen im Stratum pyramidale
7	Spindelzellen im Stratum pyramidale
8	Horizontalzellen im Stratum oriens
9	Sternzellen im Stratum oriens
10	Horizontalzellen der Strata radiatum, lacunosum und moleculare
11	Sternzellen der Strata radiatum, lacunosum und moleculare
i.P.	invertierte Pyramidenneurone
p.P.	primitive Pyramidenneurone
Ep	Ependymzellen
Alv.	Alveus
Matr.ep.	Matrixependym
Str.or.	Stratum oriens hippocampi
Str.pyr.	Stratum pyramidale hippocampi
Str.rad.	Stratum radiatum hippocampi
Str.lac.	Stratum lacunosum hippocampi
Str.mol.	Stratum moleculare hippocampi
Str.gran.F.d.	Stratum granulosum fasciae dentatae
Str.mol.F.d.	Stratum moleculare fasciae dentatae
Prim.F.d.	primitive Anlage der Fascia dentata

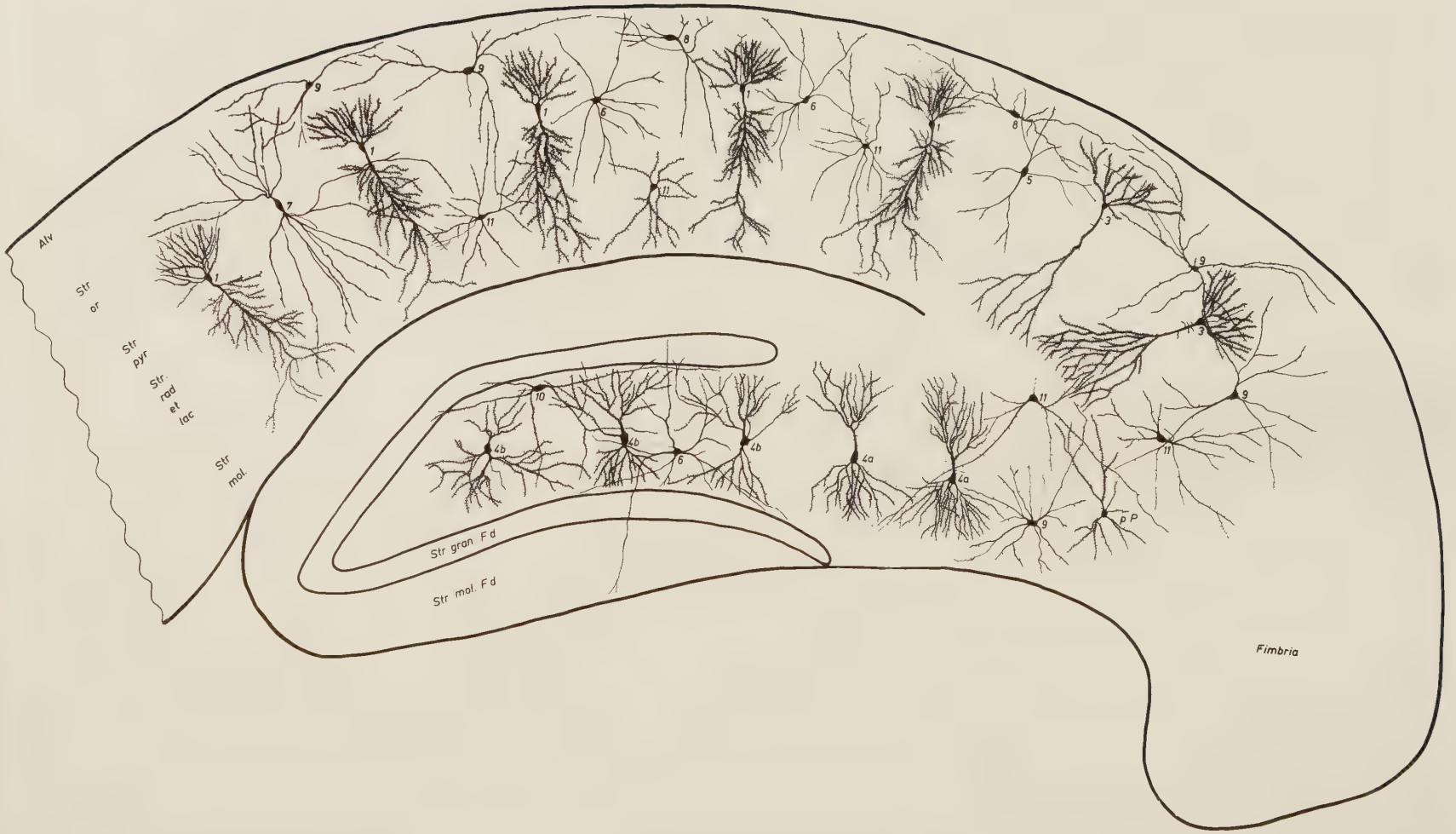
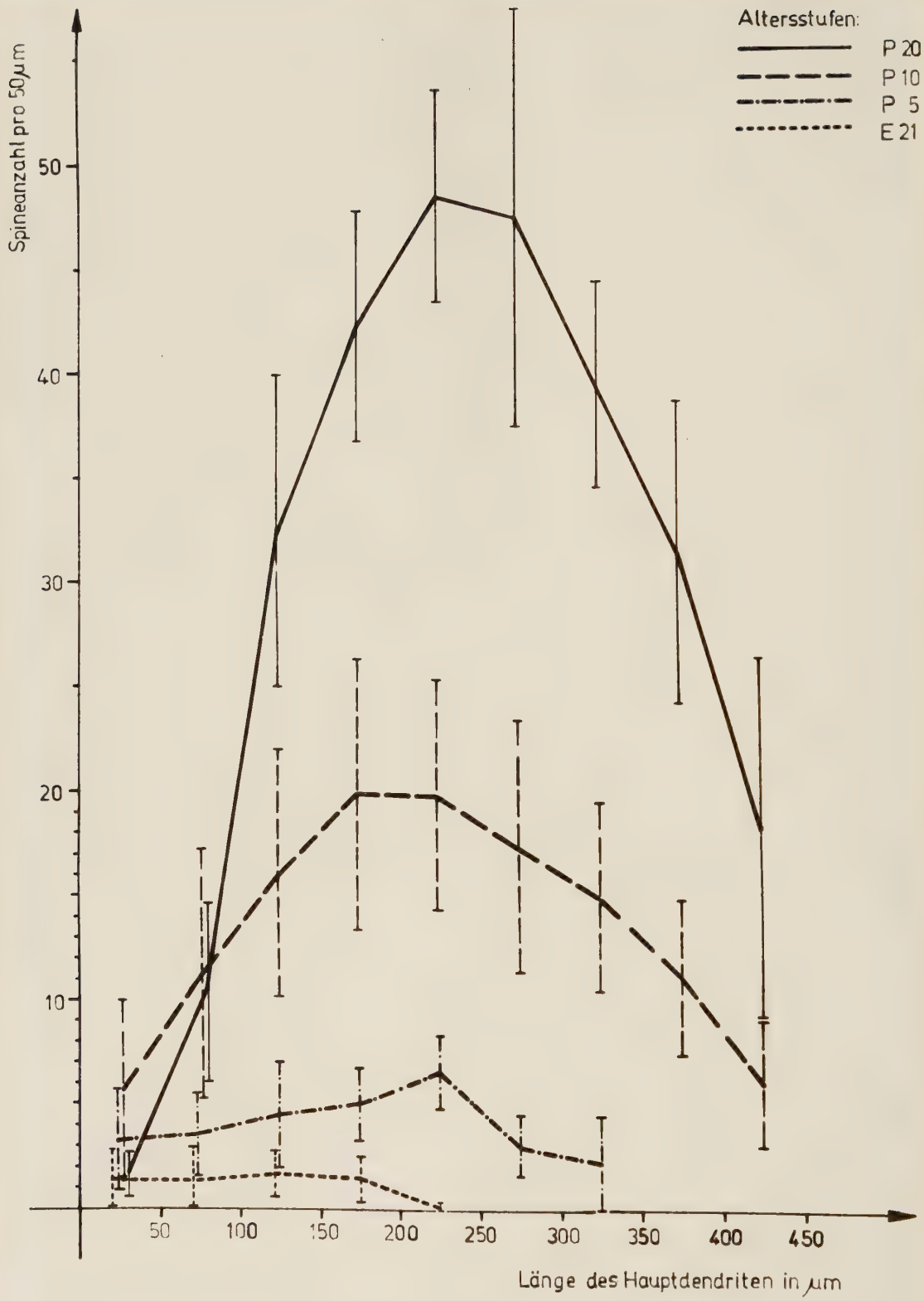

Alv
Str or
Str pyr
Str rad et lac
Str mol.
Str gran F d
Str mol. F d
Fimbria

Abbildung 28:
Frontalschnitt durch den Hippocampus der Ratte im Stadium P 20 mit Darstellung ausgewählter Beispiele verschiedener Neuronentypen in ihrer Lage zueinander, nach Originalpräparaten in GOLGI-Technik gezeichnet und leicht schematisiert. Vergr. 60x

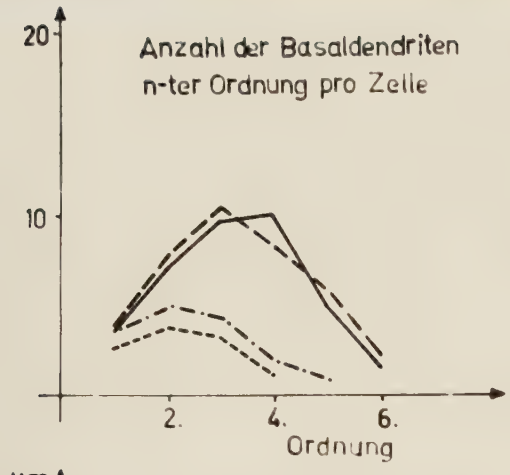
Abkürzungen:

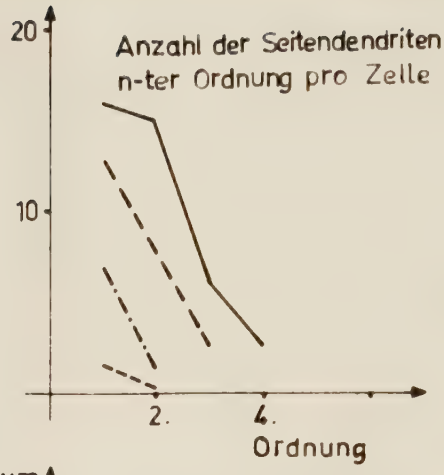
1	Pyramidenzellen CA1-Region
3	Pyramidenzellen CA3-Region
4a	Pyramidenzellen CA4a-Region
4b	multipolare Neurone CA4b-Region
5	pyramidale Korbzellen im Stratum pyramidale
6	Sternzellen im Stratum pyramidale
7	Spindelzellen im Stratum pyramidale
8	Horizontalzellen im Stratum oriens
9	Sternzellen im Stratum oriens
10	Horizontalzellen der Strata radiatum, lacunosum und moleculare
11	Sternzellen der Strata radiatum, lacunosum und moleculare
i.P.	invertierte Pyramidenneurone
p.P.	primitive Pyramidenneurone
Ep	Ependymzellen
Alv.	Alveus
Matr.ep.	Matrixependym
Str.or.	Stratum oriens hippocampi
Str.pyr.	Stratum pyramidale hippocampi
Str.rad.	Stratum radiatum hippocampi
Str.lac.	Stratum lacunosum hippocampi
Str.mol.	Stratum moleculare hippocampi
Str.gran.F.d.	Stratum granulosum fasciae dentatae
Str.mol.F.d.	Stratum moleculare fasciae dentatae
Prim.F.d.	primitive Anlage der Fascia dentata

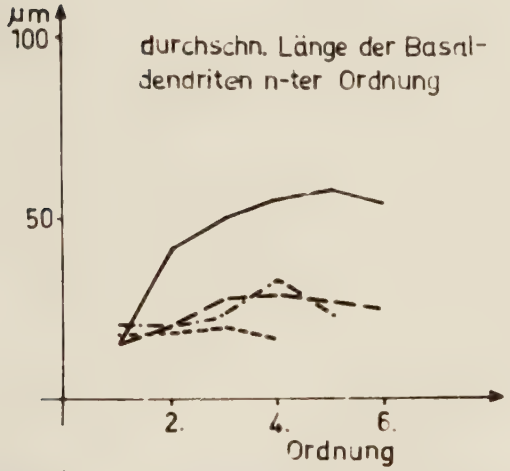


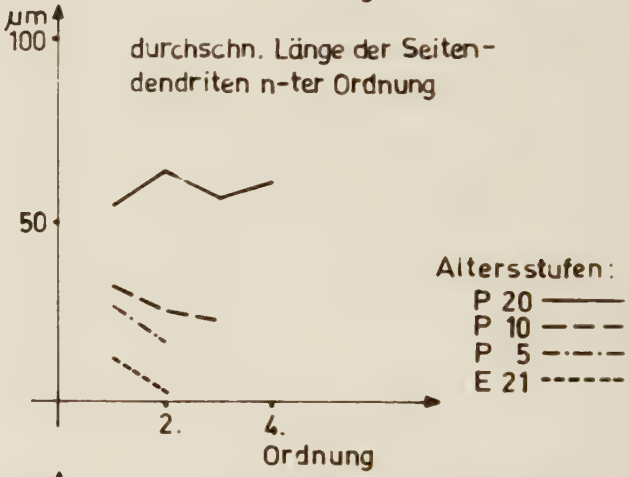
Vergleich der Spineverteilung am apikalen Hauptdendriten von CA1-Pyramiden bei verschiedenen Altersgruppen der Ratte

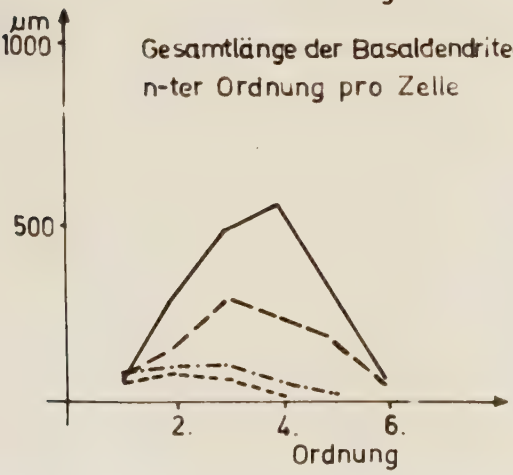
Abbildung 29:
Graphische Darstellung der arithmetischen Mittelwerte und der Standardabweichung für die Spineanzahl pro 50 µm-Segment am apikalen Hauptdendriten eines CA1-Pyramidenneurons aus vier Altersstufen der Ratte


20
10
Anzahl der Basaldendriten
n-ter Ordnung pro Zelle
2.
4.
6.
Ordnung


20
10
Anzahl der Seitendendriten
n-ter Ordnung pro Zelle
2.
4.
Ordnung


µm
100
50
durchschn. Länge der Basal-
dendriten n-ter Ordnung
2.
4.
6.
Ordnung


µm
100
50
durchschn. Länge der Seiten-
dendriten n-ter Ordnung
2.
4.
Ordnung
Altersstufen:
P 20
P 10
P 5
E 21


µm
1000
500
Gesamtlänge der Basaldendriten
n-ter Ordnung pro Zelle
2.
4.
6.
Ordnung

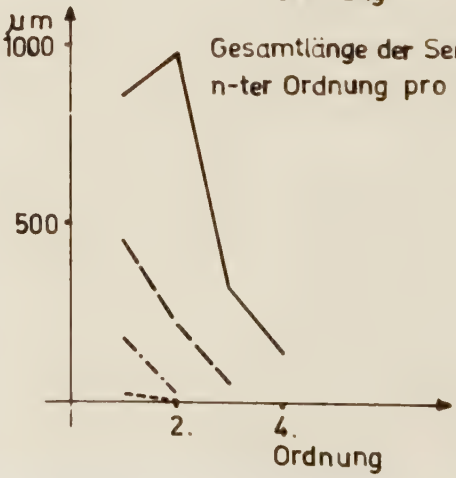
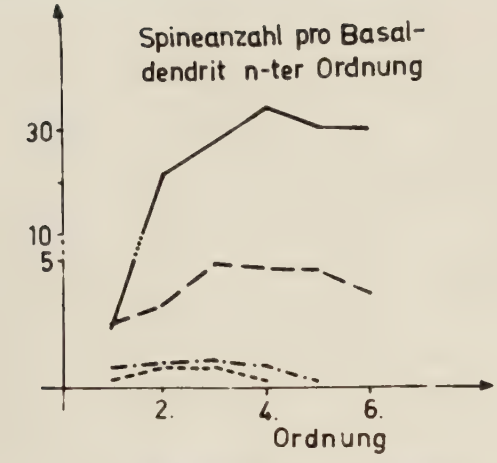
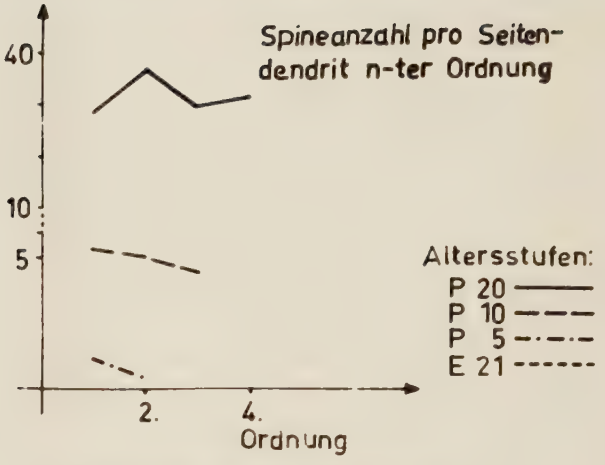
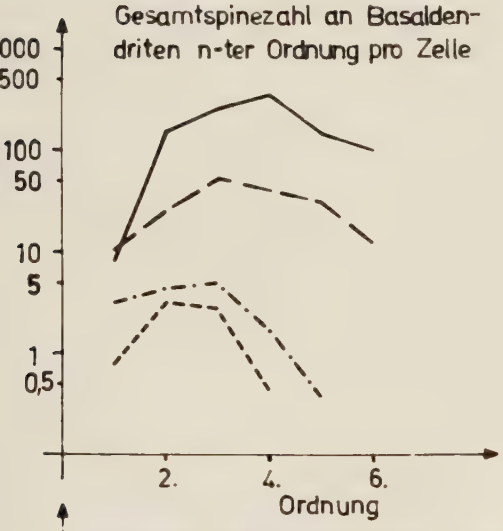
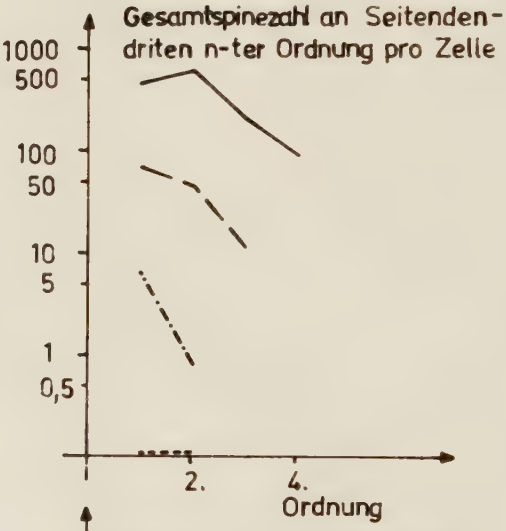

µm
1000
500
Gesamtlänge der Seitendendriten
n-ter Ordnung pro Zelle
2.
4.
Ordnung

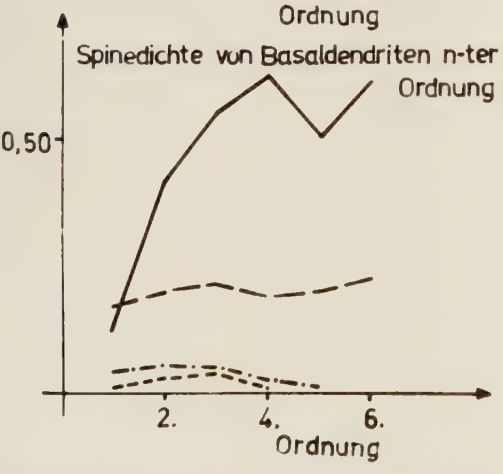
Abbildung 30:
Graphische Darstellung der arithmetischen Mittelwerte für Dendritenanzahl, durchschnittliche Länge und Gesamtlänge pro Ordnung der Basaldendriten und apikalen Seitendendriten eines CA1-Pyramidenneurons aus vier Altersstufen der Ratte


Spineanzahl pro Basal-
dendrit n-ter Ordnung
30
10
5
2.
4.
6.
Ordnung


Spineanzahl pro Seiten-
dendrit n-ter Ordnung
40
10
5
2.
4.
Ordnung
Altersstufen:
P 20
P 10
P 5
E 21


Gesamtspinezahl an Basalden-
driten n-ter Ordnung pro Zelle
000
500
100
50
10
5
1
0,5
2.
4.
6.
Ordnung


Gesamtspinezahl an Seitenden-
driten n-ter Ordnung pro Zelle
1000
500
100
50
10
5
1
0,5
2.
4.
Ordnung


Spinedichte von Basaldendriten n-ter
Ordnung
0,50
2.
4.
6.
Ordnung

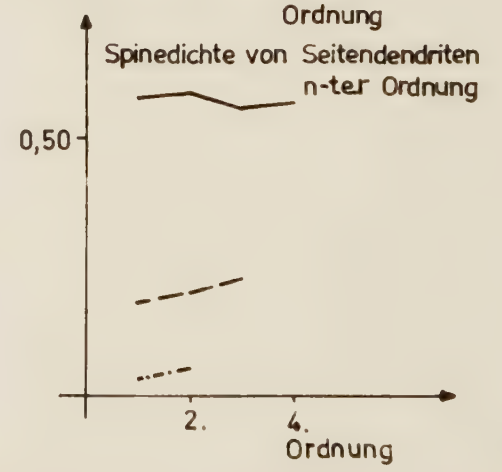
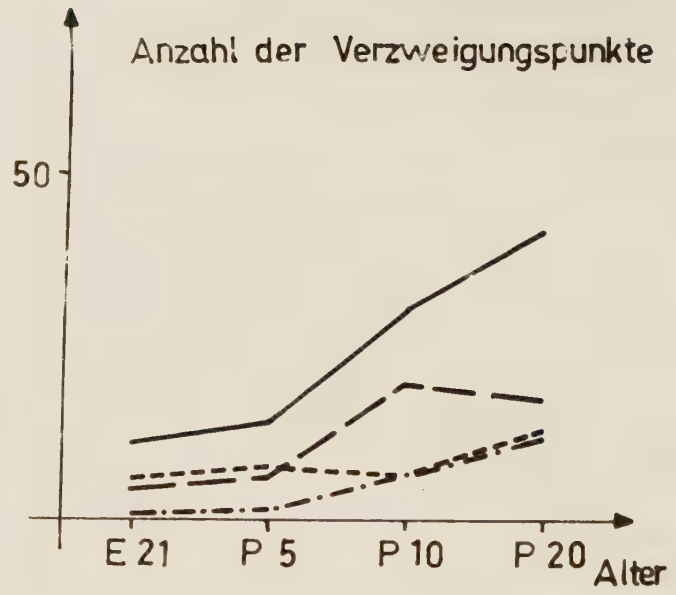
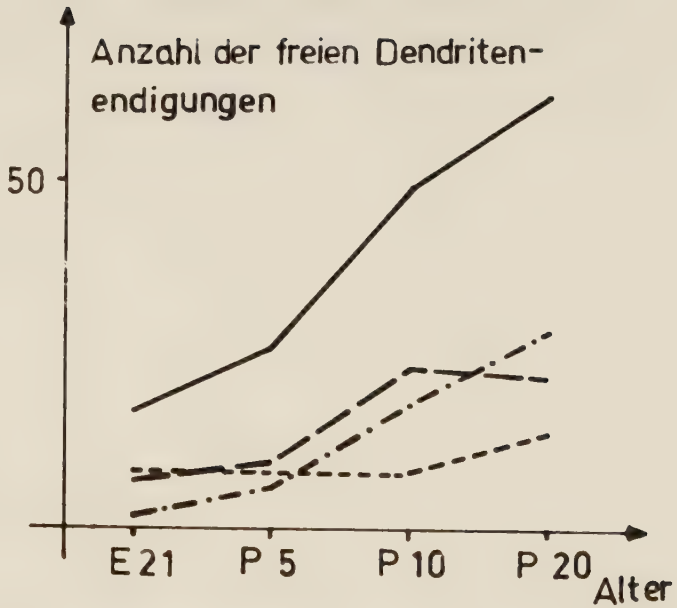
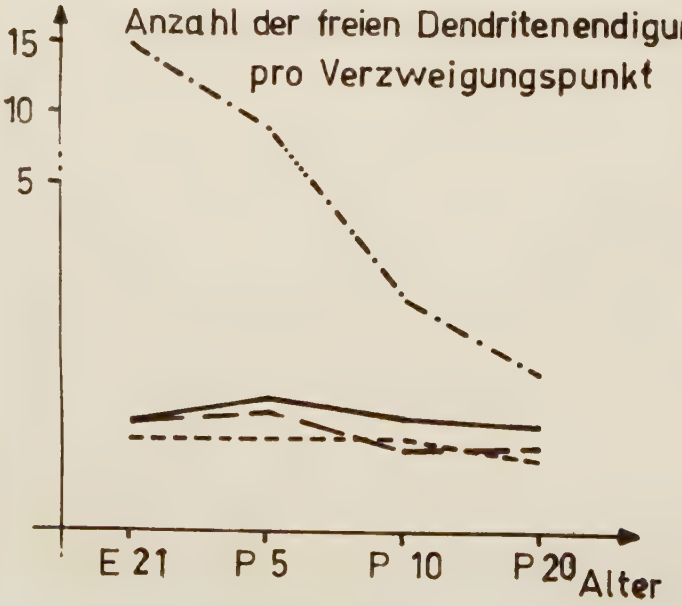

Spinedichte von Seitendendriten
n-ter Ordnung
0,50
2.
4.
Ordnung

Abbildung 34:
Graphische Darstellung der arithmetischen Mittelwerte für durchschnittliche Spineanzahl, Gesamtspinezahl und Spinedichte (Spines/ µm) pro Ordnung der Basaldendriten und apikalen Seitendendriten eines CA1-Pyramidenneurons aus vier Altersstufen der Ratte


Anzahl der Verzweigungspunkte
50
E 21
P 5
P 10
P 20
Alter


Anzahl der freien Dendriten-
endigungen
50
E 21
P 5
P 10
P 20
Alter


Anzahl der freien Dendritenendigungen
pro Verzweigungspunkt
15
10
5
E 21
P 5
P 10
P 20
Alter

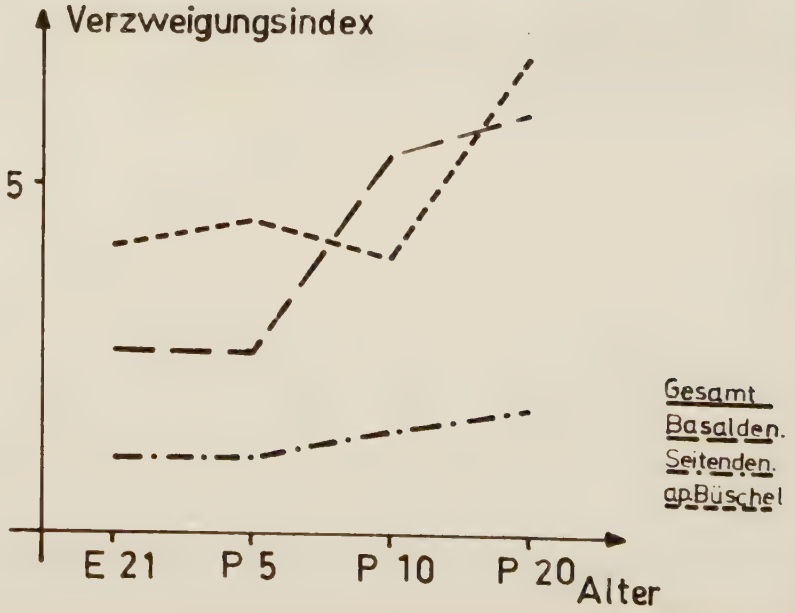

Verzweigungsindex
5
E 21
P 5
P 10
P 20
Alter
Gesamt
Basalden.
Seitenden.
ap.Büschel

Abbildung 32:
Graphische Darstellung über die durchschnittliche Anzahl der Verzweigungspunkte und der freien Dendritenendigungen sowie die durchschnittliche Anzahl der freien Dendritenendigungen pro Verzweigungspunkt und den Verzweigungsindex (Zahl der freien Dendritenendigungen pro Dendrit I. Ordnung) für die dendritischen Anteile eines CA1-Pyramidenneurons aus vier Altersstufen der Ratte

Mittelwerte der Einzeldendritenfelder basaler Dendriten (EDFB) und Seitendendriten (EDFS)

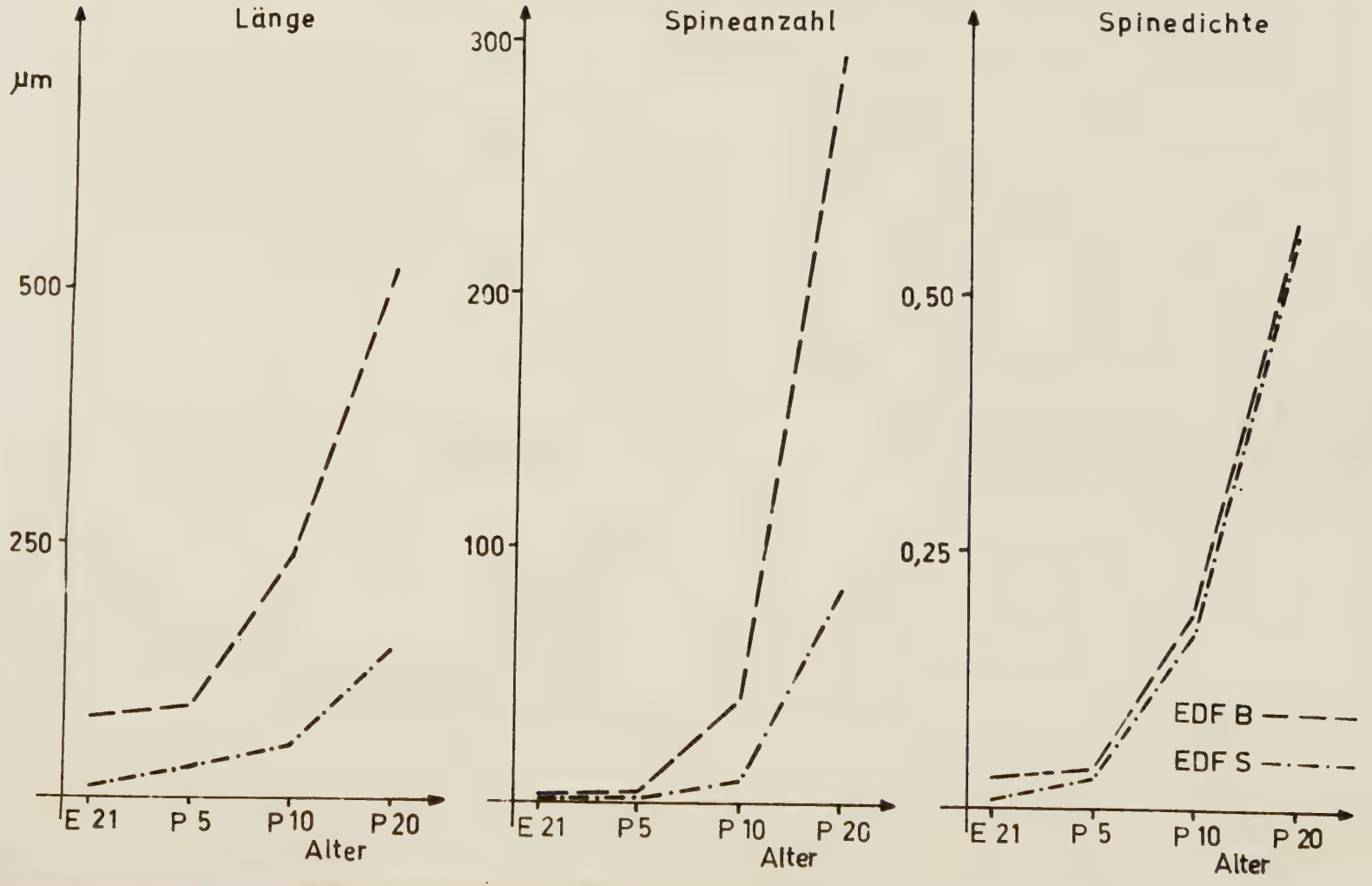


Abbildung 33:
Graphische Darstellung der arithmetischen Mittelwerte von Dendritenlänge, Spineanzahl und Spinedichte (Spines/ µm) der Einzeldendritenfelder basaler Dendriten (EDF B) und apikaler Seitendendriten (EDF S) von CA1-Pyramidenneuronen aus vier Altersstufen der Ratte

Mittelwerte für die dendritischen Anteile eines CA 1-Pyramidenneurons

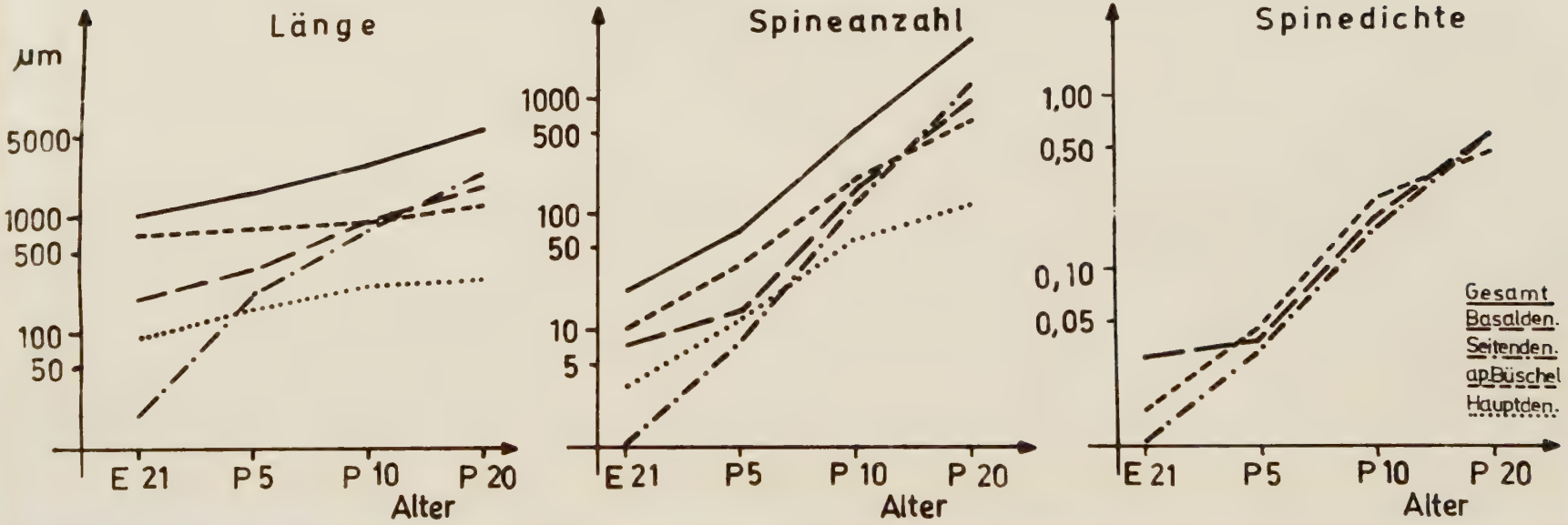


Abbildung 34:
Halblogarithmische graphische Darstellung der Mittelwerte von Dendritenlänge, Spineanzahl und Spinedichte (Spines/ /um) für die dendritischen Anteile eines CA1-Pyramidenneurons aus vier Altersstufen der Ratte

T h e s e n

Qualitative und quantitative Untersuchungen zur Entwicklung der Neuronenstruktur des Hippocampus während der prä- und postnatalen Ontogenese der Albinoratte

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt der
Medizinischen Fakultät der Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dipl.-Med. Heinz-Günter Minkwitz
geb. am 11.07.1946 in Bischofswerda

Dekan: Prof.Dr.sc.med. G. Ließ

Gutachter: 1. _____

2. _____

3. _____

Berlin, den

Der Hippocampus gehört als zentrale Struktur des limbischen [illegible] zwar zu den [illegible] Anteilen des ZNS, zeigt aber im Gegensatz zum olfaktorischen System eine progressive Zunahme in der Hirnevolution. Die [illegible] Rolle bei der Integration sensorischer Afferenzen in komplexe kortikale Prozesse, für die Realisierung verschiedener emotioneller und vegetativer Verhaltensweisen spielt und auch für Lern- und Gedächtnisprozesse Bedeutung hat, war Anregung für zahlreiche Untersuchungen. Für morpho-funktionelle Interpretationen [illegible] und pathologische Einwirkungen zu kritischen Zeiten der Hirnentwicklung erweisen sich qualitative und quantitative Untersuchungen zur normalen Ontogenese des entsprechenden Gebietes als unentbehrliche Grundlage.

In der vorliegenden Arbeit wurden mit Golgi-Imprägnationen ontogenetische Entwicklungsvorgänge an Pyramidenneuronen aus den CA1-, CA3-, und CA4a-Regionen des Hippocampus sowie an langaxonigen multipolaren CA4b-Neuronen aus 20 Altersstufen zwischen dem 15. Embryonaltag (E 15) und dem 20. postnatalen Lebenstag (P 20) der Albinoratte untersucht. Außerdem wurden kurzaxonige Neurone aus den genannten Bereichen beschrieben. Im besonderen interessierten [illegible] in Beziehung zur "funktionellen Reifung". Hippocampale Neurone wurden im Ablauf ihrer entwicklungsbedingten Vor- [illegible] verglichen.

[illegible]

8 CA1-Pyramidenneuronen der Altersstufe P 21, P 5, P 10

und P 20 sollte Auskunft über die unterschiedlichen Abläufe im Entwicklungsprozeß basaler dendritischer Anteile und ihre Bedeutung für das Gesamtneuron und die Entstehung und Ausprägung definierter Verteilungsmuster im Spinebesatz der Dendriten geben.
Als Beurteilungskriterien für die qualitativen neuronalen Veränderungen dienten die Ausbildung der Dendritenbäume, das Vorhandensein allgemeiner Reifungsmerkmale (Varikositäten, Wachstumskolben und Spinesaugen) und der Spinebesatz. Aus den Längenmessungen und Spinezählungen an allen dendritischen Abschnitten von CA1-Pyramidenneuronen wurden die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichung berechnet und Vergleiche der Wertegruppen mittels der einfachen Varianzanalyse vorgenommen.

1. Der Ontogeneseprozeß hippocampaler Neurone läßt sich in vier Entwicklungsetappen untergliedern, die in bestimmter Beziehung zu Differenzierung, Wachstum und Reifung der Nervenzelle stehen. In der <u>frühen pränatalen Periode</u> (bis ca. E 18) existieren ursprünglich nur undifferenzierte Matrixzellen, von denen ein Teil nach Mitose als primitive Neuroblasten entlang bestimmter Leitstrukturen (Radialfasern) zur Kortikalplatte [illegible]. Dort erfolgen in der <u>späten pränatalen Phase</u> (bis zur Geburt) Differenzierungsschritte an den postmigratorischen Neuroblasten bis für lang- und kurzaxonige Neurone der jeweilige Typ erkennbar wird.
Pyramidenneurone aller Hippocampusregionen entwickeln zuerst einen langen apikalen Hauptdendriten mit Seitenverzweigungen (CA1) bzw. ein ausgeprägtes apikales Dendritenbüschel (CA3/4), während Basaldendriten ...

seine apikale Seitendendriten (CA1) nur mit Ästen niederer Ordnung vertreten sind. Im Gegensatz zu den apikalen Pyramidenneuronen treten Basaldendritenmerkmale mit einigen Verzweigungen bereits frühzeitig auf. Von CA1-II-Neuronen läßt sich die besonnogte Ausbreitung der Dendritenfelder in vertikaler, horizontaler oder diagonaler Richtung feststellen; die volle Axonausbildung, verbunden mit der Korbzelläktivität einiger dieser Neurone, ist aber eine Funktion postnataler Vorgänge.

Nach der Geburt, in der frühen postnatalen Phase (bis ca. P 10) vollzieht sich an den Interneuronen [illegible] Zahl der großen-Dendritenäste (vor allem der apikalen Seitendendriten in CA1) und das Verzweigungsgrades. Außerdem treten postsynaptische Strukturen (Dornen) in gering steigender Anzahl auf. Die Wachstumsmerkmale sind deutlich ausgeprägt.

Im Gegensatz zu den [illegible], die bereits eine adultähnliche Gestalt aufweisen, vollzieht sich die Reifung der efferenten Neurone in der gesamten postnatalen Phase (hier bis P 20 betrachtet) neben der nahezu vollständigen Ausbildung der Dendritenfelder und dem kontinuierlichen Rückgang der Wachstumszeichen vor allem in der starken Erhöhung der Spinedichte, so daß die Pyramidenneurone im Stadium P 20 nach dem subjektiven Eindruck ausgereift erscheinen.

2. Für VENK und KRUG (1974) ergeben sich in der Entwicklung der Chemoarchitektonik des Hippocampus regionale deutliche Unterschiede, die im Sinne des Prinzips einer caudo-oralen Lamination [illegible] die Ontogenesevorgänge in allen Hippocampusregionen

prinzipiell gleichartig ablaufen, gibt es auch bei subjektiver Betrachtung der GOLGI-Serien Anhaltspunkte für eine Bestätigung der o.g. Aussage. So weist das frühere Auftreten einer maximalen Spinemenge in CA3- gegenüber CA1-Pyramiden (Stadium P 2 in CA3 entspricht etwa Stadium P 4 in CA1) und das zeitigere Vorhandensein postsynaptischer Spezialisationen zum Kontakt mit den Moosfasern (Mikrodendriten und "excrescences") in CA3c gegenüber CA1 (P 3 bzw. P 5) auf eine frühzeitige Entwicklung der jeweils phylogenetisch älteren Region hin.

3. Wachsende Neuroblasten sind an bestimmten strukturellen Merkmalen, die als Wachstumskennzeichen allgemeine Gültigkeit besitzen, kenntlich. Neben den [illegible] in der Form und den filiformen Sprossungen, die lediglich als Ausdruck des Wachstums anzusehen sind, stellen Varikositäten (Schwellungen) im Verlaufe und Wachstumskolben an den Enden der Dendriten die eigentlichen Träger der Wachstumsvorgänge dar. Sprossungen werden meist von letztgenannten Bildungen ausgehend gefunden. Nach MOREST ([illegible]) kann als gesichert gelten, daß Varikositäten für das Längenwachstum und zugleich für die Ausbildung des Verzweigungsmusters verantwortlich zeichnen. Wachstumskolben dagegen haben eine spezifische Funktion bei der vollen Ausbreitung der Dendritenfelder. Dazu bedarf es einer aktiven Bewegung, die ähnlich der Neuroblastenmigration durch präexistierende Fasern geleitet werden könnte.

4. Kurzaxonige Neurone sind bereits pränatal in allen Hippocampusschichten in erstaunlicher Vielfalt zu finden. Ihr postnatales Wachstum drückt sich vor allem in der Längenzunahme der Dendriten und weniger in einer Erhöhung des Verzweigungsgrades aus. Zellen, die zur Ausbildung

von Spines determiniert wird, zeigen bereits früh post-natal einen relativ dichten Spinebesatz, der an diesen Neuronen einen ziemlich gereiften Eindruck hervorruft. Die weitere Zunahme der Spinedichte bleibt jedoch gering, so daß in keinem Falle Werte adulter Pyramidenneurone erreicht werden. Die Form der Fortsatzausbreitungsfelder ist sehr variabel. Trotzdem lassen sich zumindest folgende drei Kategorien von [illegible]-II-Neuronen unterscheiden:

- Neurone, deren Axon- und Dendritenverzweigungen streng schichtbegrenzt bleiben (existieren nicht im Stratum pyramidale Hippocampi), die folglich rein integrative Funktionen zwischen den lokalen Afferenzen und den entsprechenden Dendritensegmenten der Pyramidenneurone besitzen;
- Neurone, die durch auf- und/oder absteigende Dendritenteile Kontakte mit Afferenzen in anderen Schichten aufnehmen können und somit schwerwiegendere Aufgaben in der Informationsverarbeitung haben und
- Korbzellen, deren Axone direkte [illegible] Einflüsse auf die Pyramidenneurone ausüben können und dadurch wesentliche Bedeutung für die Realisierung der [illegible] [illegible] des hippocampalen Neuronenkreises haben.

Fast alle Korbzellen gehören gleichzeitig der zweiten Gruppe an, doch sind nicht alle Neurone der zweiten Kategorie Korbzellen. In der CA4b-Region wurden z.B. kurzaxonige Neurone der Gruppe 2 gefunden, die mit in die Schichten der Fascia dentata eintauchenden Dendriten eine ansonsten nicht existierende Verbindung zwischen den aktivierenden Fasern des "perforant path" und den multipolaren CA4b-Neuronen realisieren können. Ein solches Verhalten könnte nicht für die [illegible] [illegible]

und auch niemals für irgendwelche Areale der CA4b-Region beschrieben werden.
Kurzaxonige Neurone (Sternzellen, Interneurone) sind aufgrund ihrer morphologischen Variabilität und der vielfältigen Beeinflussungsmöglichkeiten neuronaler Schaltkreise folglich als dynamische Komponente auch in der hippocampalen Konstruktion anzusehen und bilden eine der wesentlichsten Grundlagen für die funktionelle Plastizität der neuronalen Systeme.

5. Die Entwicklung der kurzaxonigen Neurone ist eng verknüpft mit der der efferenten Zellen, mit denen sie ein funktionelles System bilden. Zuerst migrierte Neuroblasten (um E 16) stellen mit großer Wahrscheinlichkeit nur Vorläufer der Pyramidenneurone dar, bald darauf folgen Neuroblasten der GOLGI-II-Gruppe in allen Schichten des Hippocampus auf und erreichen postnatal in Verzweigungsgrad und Dendritendichte bald einen relativ hohen Reifegrad und sind somit bereits frühzeitig in der Lage, einen Großteil ihrer Kontakte aufzunehmen und an die zugehörigen Pyramidenneurone weiterzugeben zu können. Dadurch wäre auch eine induzierende Rolle der Interneurone auf die Spinesausbildung an Pyramidenneuronen im Sinne der Hypothesen von HAMORI (1973) denkbar.

6. Die morphometrische Erfassung der Daten an CA1-Pyramidenneuronen läßt erkennen, daß in der Ontogenese bis zum Erreichen der adulten Werte in der Ausprägung der erfaßten Parameter die Reihenfolge Verzweigungsgrad, Dendritenlänge, Spinedichte und in der Entwicklung der einzelnen dendritischen Anteile der Neurone die Sequenz: apikaler Hauptdendrit mit apikalem Dendritenbüschel, Basaldendriten, apikale Seitendendriten streng eingehalten wird. Diese Entwicklung deutet einmal die funk-

tionelle Relevanz der Strukturmerkmale für die jeweilige entwicklungskongruente Organisationshöhe der Neurone unter Betonung der Spinen als den entscheidendsten rezeptiven Strukturelementen aus. Zum anderen weist die Reihenfolge in Auftreten und Vervollständigung der Dendritenbereiche von CA1-Pyramidenzellen auf die Progressivität und funktionelle Wertigkeit der Basaldendriten und besonders der apikalen Seitendendriten für die spezielle Aufgabenstellung der hippocampalen Neurone hin.

7. Für apikale Hauptdendriten der verschiedensten kortikalen Pyramidenneurone ist ein gleichartiges, allgemeingültiges Spinoverteilungsmuster bekannt. Diesem Bild entsprechen auch die Spinowerte an CA1-Pyramiden im Stadium P 20, einem axpansiellen Anstieg folgt nach dem Maximum etwa in der Mitte des Hauptdendriten ein flacherer, nahezu linearer Abfall. Bis zum adulten Stadium tritt keine Veränderung in der Form, sondern nur noch eine Erhöhung der Spinedichte ein (P 2: 0,0; P 5: 0,06; P 10: 0,27; P 20: 0,50; adult: 0,73 Spines/µm im Durchschnitt). Die typische Kurvengestalt deutet sich bereits in frühen Ontogenesestadien an, bildet aber in der weiteren Entwicklung keine jeweils vergrößerte Kopie des vorherigen Stadiums aus. Im Stadium P 10 z.B. zeigt sich das Bild einer umgekehrten flachen Parabel, die Ähnlichkeiten mit dem Spinoverteilungsmuster an den primitiven meroarchikortikalen (adulten) Pyramidenneuronen der limbischen Rinde aufweist.

8. Das apikale Dendritenbüschel (Spitzenfeld der apikalen Hauptdendriten) stellt den phylogenetisch ältesten Teil des Pyramidenneurons dar. Das dokumentiert sich u.a. darin, daß apikale Dendriten pränatal in Verzweigungsgrad

und Länge an verästelten entwickelt sind und postnatal nur noch in der Spinedichte eine exponentielle Zunahme erfahren, ohne die Werte der adulten Dendritenfelder zu erreichen.

9. Bereits CAJAL (1906) stellte das basale Dendritenfeld als phylogenetische Neuerwerbung der Pyramidenneurone dar, wodurch sich die spätere Reifung dieser dendritischen Strukturen im Vergleich zum apikalen Büschel motivieren läßt. Die Tatsache aber, daß im basalen Feld mit P 10 schon die volle Dendritenanzahl und im Stadium P 20 auch in Länge und Spinedichte nahezu adulte Werte erreicht werden, während für apikale Seitendendriten um P 20 erst in der Dendritenzahl annähernd ein endgültiger Wert zu finden ist und die Spinedichte sich noch weiter erhöht, weist dem apikalen Seitendendritenfeld eine Sonderstellung im phylogenetischen Entwicklungsschema zu. Diese Befunde deuten darauf hin, daß die progressive Entwicklung des Hippocampus an phylogenetisch relativ alten, archikortikalen Neuronen im Rahmen der Pyramidisierung an CA1-Zellen besonders im apikalen Seitendendritengebiet ein funktionell wichtiges System hervorgebracht hat.

10. Für das Feld der apikalen Seitenzweigdendriten gilt, daß ca. 30% aller Dendriten 1. Ordnung (DI) unverzweigt und sehr lang sind. Diese Tatsache bewirkt eine Überbetonung der Werte für die DI, wenn eine formale Berechnung nach dem Ordnungsprinzip erfolgt. Bei der Prüfung dieser Abhängigkeit ergab der Vergleich der Spinedichten von verzweigten (mit 0,66 Spines/µm) und unverzweigten (mit 0,74 Spines/µm) DI einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Aus der Betrachtung der Dendriten II. und III. Ordnung, die noch nicht frei endigen, resul-

terie deutlich ein im basalen Feld ein deutlicher Anstieg (0,64 Spitzen/µm) gefolgt von einem terminalen Abfall (0,36 Spitzen/µm). Ein derartig hoher Anteil verzweigter DI kommt in keinem anderen Dendritenbereich vor und verlangt daher eine gesonderte Betrachtung, da sonst die Vergleichbarkeit formal erreichbarer Werte stark eingeschränkt ist.

11. Entsprechend dem Weg der Erregungsleitung stellen alle in einem DI entspringenden Dendritenzweige ein Einzeldendritenfeld, dem somit als funktionelle Einheit betrachtet werden kann. Die Gesamtlänge, die Spinezahl und der Verzweigungsgrad des Feldes können ein Maß für die Möglichkeiten des Informationsinputs und seiner Verarbeitung abgegeben werden. Hierbei hat ein basales Einzeldendritenfeld durch seine etwa dreifache Größe gegenüber dem apikalen Seitendendritenfeldern eine höhere Zahl von Entscheidungsaufgaben in der Koppplung der eintreffenden Signale zu leisten. Einzeldendritenfelder, die zu den apikalen Hauptdendriten münden (Stratum radiatum) haben dagegen durch ihre größere Anzahl - wobei wiederum beachtet werden muß, daß 30% nur aus einem einzigen Dendriten bestehen - mehr Möglichkeiten, den Erregungsfluß im Spitzendendriten zu beeinflussen.

12. Die quantitativen Befunde von BOURNE und HARRIS (1977) über verschiedene L-V-Pyramidenneurone aus der tiefsten limbischen Rinde der adulten Ratte bieten die Möglichkeit des Vergleiches einer phylogenetischen Gedächtnisrinde (Hippocampus, Mesencephalon, Neocortex) mit einer ontogenetischen Entwicklungsreihe. Dabei zeigt sich prinzipiell in allen Fällen das für Pyramiden typische Bild in

Dendritenstruktur und Spinoverteilung. In den Parametern, die das Verzweigungsmuster charakterisieren (Zahl der Dendriten, Zahl der freien Dendritenendigungen und Verzweigungspunkte) erreichen Pyramidenneurone aus den Kernfeldern Neocortex und Hippocampus gerade Werte von CA1-Pyramiden aus P 10 und liegen im Paleocortex nur knapp über denen aus P 5. In der Gesamtdendritenlänge, als Maß der verbundenen rezeptiven Oberfläche, findet man bei paleocortikalen Pyramiden (Übereinstimmung mit unseren Stadien P 4), während neocortikale und neocortikale Zellen in ihren Werten adulten CA1-Pyramiden entsprechen. Die Gesamtspinezahlen bei den betrachteten limbischen Pyramiden liegen zwischen den Werten von CA1-Pyramiden aus P 10 und P 20. Dieser Vergleich zeigt, daß sich Verzweigungsmuster, Dendritenlänge und Spinebesatz in gewisser Weise getrennt voneinander entwickeln und in der Phylogenese auf unterschiedlichem Stand fixiert worden können. Es erweist sich aber auch, daß die phylogenetisch noch älteren, archicortikalen (Hippocampus-)Pyramiden (CA3) in der Entwicklung aller Parameter nicht einbezogen sind und folglich mit Recht den progressiven neocortikalen Neuronen nur Seite gestellt werden können.

3. Die Gesamtlänge der Dendriten eines CA1-Pyramidenneurons steigt von P 2 bis P 20 von ca. 1000 µm auf 9600 µm, während sich die absolute Spinezahl von 20 auf 3000 sichtbare Spines und die Spinedichte von 0,02 auf 0,35 Spines/µm erhöht. Wesentlich ist, daß der Anteil der apikalen Seitendendriten dabei von 2 auf 40% und der der Endaldendriten von 5% auf 11% zu-

nimmt, während die Bedeutung des apikalen Dendritenbüschels stark zurückgeht (von ca. 60% auf 20%). Der Vergleich mit adulten L-III- und L-V-Pyramidenneuronen des sensorischen Kortex zeigt, daß die Pa-Neurone im Stadium P 20, bedingt durch die extensive Ausbildung des apikalen Seitendendritengebietes in der Gesamtdendritenlänge deutlich über den kleinen neokortikalen Neuronen (2900 µm) und etwa gleich den großen L-V-Pyramiden (4600 µm) liegen. Allerdings ist die Gesamtspinezahl bei L-III-Pyramiden mit 2600 und L-V-Zellen mit 3400 sichtbaren Spines nur gering kleiner bzw. größer als der Wert von CA1-Neuronen. Daraus kann man ableiten, daß die Hippocampuspyramiden zwar eine größere rezeptive Oberfläche als L-III-Neurone besitzen, aber in der Spinedichte (0,6? zu 0,7? sp./µm bei adulten CA1-Pyramiden) deutlich unterliegen, immerhin aber gleichwertig zu L-V-Pyramiden (0,7? Spines/µm) erscheinen.

14. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen, daß der Hippocampus in seiner progressiven evolutionären Entwicklung wohl mit Recht die zentrale Position im limbischen System einnimmt. Die Ausbildung der Neuronenstruktur folgt einem allgemeinen Prinzip und ist in den Grundzügen stammesgeschichtlich motiviert. Die wachsende funktionelle Bedeutung des Hippocampus hat in den CA1-Pyramidenneuronen einen Pyramidalisierungsgrad hervorgerufen, der neben den progressiven Lamina-III-Neuronen entstanden ist und ihnen als annähernd gleichwertig in ihrem spezifischen Leistungsniveau angesehen werden kann.

15. Das Zentralnervensystem stellt beim Menschen trotz erheblichen fetalen Wachstums das Organ mit der geringsten pränatalen Differenzierung dar und ist somit in der perinatalen Periode gegenüber Umwelteinflüssen besonders empfindlich. Bereits geringe Störungen können abhängig von Zeitpunkt und Dauer der Einwirkung Veränderungen hervorrufen. Für die Erhaltung und Verbesserung der geistigen Leistungsfähigkeit haben daher medizinische Forschungen auf diesem Gebiet grundlegende praktische Bedeutung.
Die Beschreibung und vor allem die quantitative Erfassung der neuronalen Veränderungen in der normalen Ontogenese bilden eine wichtige Basis für weitere feinstrukturelle und experimentelle Untersuchungen über die Möglichkeiten der Beeinflussung von Entwicklungsvorgängen. Dabei kommt es vor allem darauf an, Modelle zu schaffen, die entsprechend der Art, der Dosis und dem Zeitpunkt der Einwirkung auf die Ontogenese die Differenzierung/Hemmung oder -Förderung determinieren und die Grenzen der Anpassungsfähigkeit (Plastizität) zentralnervöser Neuronsysteme jeder Altersstufe erkennen lassen.